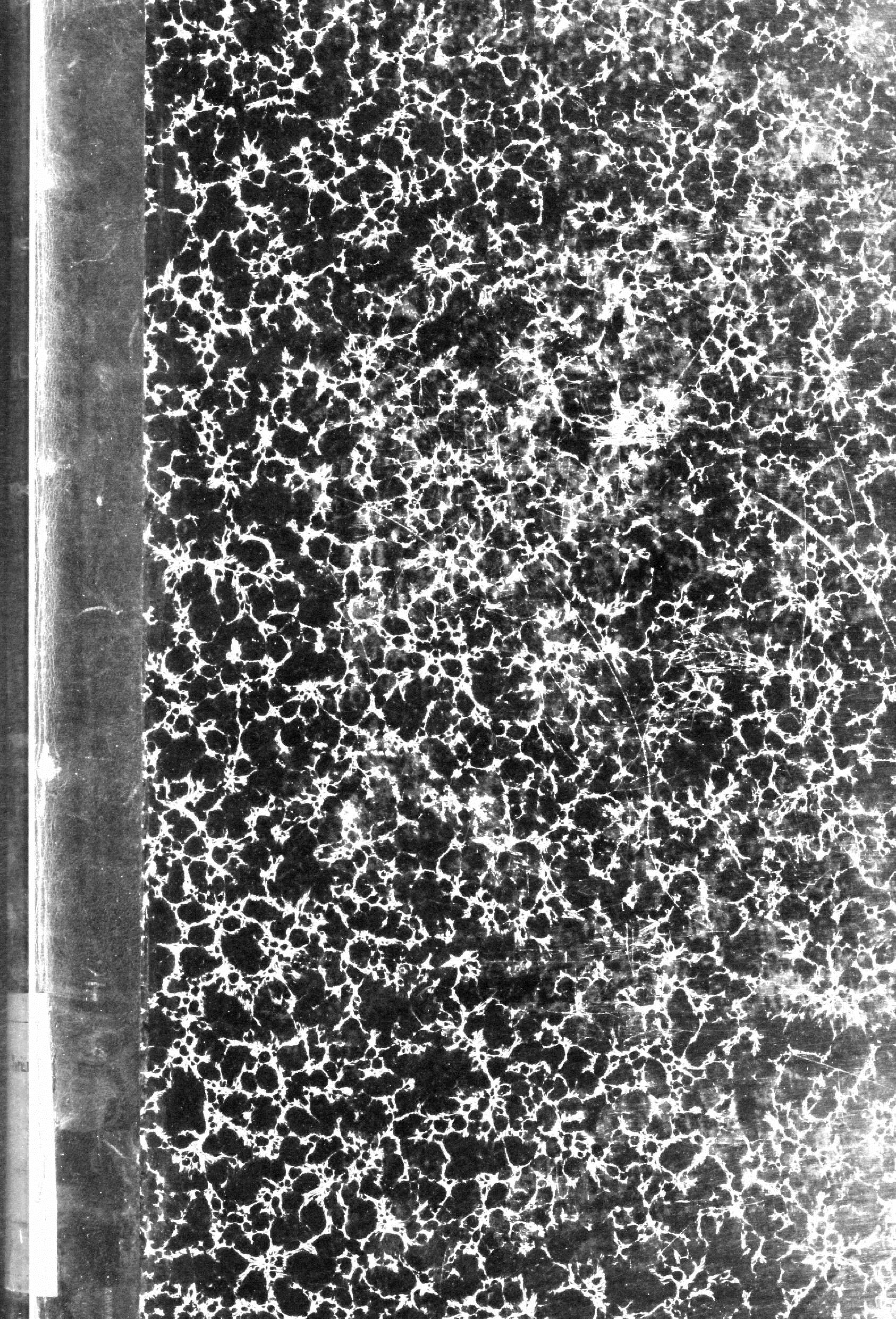



LIBRERIA E CARTOLERIA GASTALDI
DI A. DIENA
VIA BERTHOLLET, 9
TORINO

IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Volume X — Anno 1903

ROMA
N. 219 — Corso Umberto I — N. 219
—
1903

Roma, 1903 — Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume X.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore della Clinica medica della R. Università di Roma.

Balestra dott. A., settore nell'Istituto di anatomia umana della R. Università di Parma. Pag 480.

Brugnola dott. A., assistente nella Clinica medica dell'Università di Perugia. Pag. 275.

Caracciolo dott. R. (Istituto di medicina interna della R. Università di Messina). Pag. 24, 49.

Carducci dott. Agostino, medico primario negli ospedali di Roma. Pag. 209.

Carini dott. Franco, assistente nell' Istituto di Patologia generale della R. Università di Palermo. Pag. 128.

Cavazza dott. Ernesto (Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma) Pag. 137, 153.

Chérié Ligniére dott. M., settore nell'Istituto di Anatomia umana della R. Università di Parma. Pag. 480.

Concetti dott. Luigi, professore di Pediatria nella R. Università di Roma. Pag. 1.

Cozzolino prof. Olimpio, libero docente di pediatria, coadiutore nell'Istituto di Patologia medica dimostrativa della R. Università di Napoli. Pag. 145.

Gabbi dott. Umberto, professore di Patologia speciale medica nella R. Università di Messina. Pag. 24, 49.

Giannelli prof. Augusto, medico primario nell'ospedale di S. Maria della Pietà in Roma, libero docente di Clinica psichiatrica nella R. Università. Pag. 63.

Gioelli dott P. (Istituto d'Igiene della R. Università di Genova). Pag. 389.

Giorgi dott Mario Spartaco (Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma). Pag. 225.

Giudiceandrea dott. Vincenzo, libero docente di Patologia medica nella R. Università di Roma. Pag. 237.

Maggiora dott. Romano, assistente nel Laboratorio di Micrografia e Batteriologia della Sanità pubblica. Pag. 322.

Manzoni dott. Bruno (Ospedale maggiore della città di Torino). Pag. 281.

Mariani prof. Filiberto, libero docente di Patologia speciale medica e aiuto nella Clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 289.

Mazzocchi dott Cesare (Roma). Pag. 463.

Mellis-Schirru dott. Benvenuto, assistente nella Clinica medica della R. Università di Cagliari. Pag. 97.

Panichi dott. Luigi, aiuto nell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna. Pag. 334, 376, 421.

Pascucci dott. Olinto (Istituto di fisiologia della R. Università di Roma). Pag. 77.

Petitti dott. Vincenzo (Clinica del prof. Petteruti nell'Ospedale Incurabili a Napoli). Pag. 83.

Ruata dott. Guido Q., assistente nel Laboratorio d'Igiene della R. Università di Bologna. Pag. 516.

Scaffidi dott. Vittorio (Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma). Pag. 270.

Schupfer dott. Ferruccio, libero docente di Patologia speciale medica dimostrativa e di nevropatologia. 1° aiuto di clinica medica, incaricato di terapia clinica. Medico primario negli Ospedali di Roma. Pag. 502, 533.

Sereni dott. Samuele, assistente nel Laboratorio di Istologia e Fisiologia generale della R. Università, medico-aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 357.

Sergi dott. Sergio (Istituto di Fisiologia della R. Università di Roma). Pag. 35.

Signorelli dott. Angelo, Assistente volontario nella R. Clinica medica, assistente medico-chirurgo degli Ospedali di Roma. Pag. 452.

Toscani dott. Giulio, assistente nell'Ospedale di Santa Maria della Pietà in Roma. Pag. 63.

Ugolini dott. Rodolfo, aiuto medico negli Ospedali di Roma. Pag. 463.

Vinci prof. Gaetano, assistente nell'Istituto di farmacologia e libero docente nella R. Università di Messina. Pag. 193.

Zeri prof. Agenore, incaricato di Semeiotica medica nella R. Clinica medica, medico primario dell'Ospedale di S. Spirito in Roma. Pag. 307, 341, 408, 433, 485, 561.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume X.

Anno X. Roma, gennaio 1903 Vol. X-M. (fasc. 1).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma

Sopra un caso di paralisi pseudo-bulbare per lesione cerebrale unilaterale in un bambino di 5 anni.

Per il prof. LUIGI CONCETTI.

L'estrema rarità di osservazioni complete su tale forma morbosa, in specie nella età infantile, mi spinge a pubblicare la seguente nota, sopra un caso studiato nel decorso anno scolastico nella mia clinica. Ne riferirò avanti tutto la storia, alla quale farò seguire le considerazioni opportune in rapporto al caso speciale ed alle poche altre osservazioni analoghe fino ad ora rese di pubblica ragione.

Alberto S. di anni 5 è accolto nel reparto dei difterici il giorno 16 maggio 1901. La anamnesi remota tanto familiare che personale non rivela nulla di importante. Era da due giorni malato con modica febbre e male di gola.

Esaminato da un medico, questi riscontrò degli essudati bianchi alle fauci e lo inviò subito a noi. L'aspetto del bambino era buono, di costituzione discretamente sana, normalmente sviluppato, sveglio, intelligente. Nulla traspariva d'anormale ad un'ispezione superficiale, fatta eccezione da un leggerissimo gonfiore nella regione sottomascellare sinistra verso l'angolo della mascella. In questa località, ed in grado minore anche corrispondentemente a destra, si palpavano delle ghiandole grosse come piccole mandorle, libere, scorrevoli, indolenti. La respirazione nasale e laringea nonchè la fonazione, erano normali: nessuna secrezione usciva dalle narici. L'ispezione delle fauci rilevò un arrossamento diffuso dal palato molle a tutta la faringe, le tonsille ingrossate, ed un essudato bianco-grigiastro spesso, aderente a forma di membrana, che ricopriva per oltre 2/3 la tonsilla sinistra, per metà la destra, e che rivestiva eziandio il pilastro anteriore, il palato molle e l'ugola del lato sinistro.

L'esame dell'apparato respiratorio, del cuore, del cavo addominale trovò tutto normale. Le urine non presentavano nulla di anormale nè all'esame chimico nè al microscopico.

Temperatura ascellare 38,2; polso 78, ritmico, valido. Si iniettarono 2000 U. I. di siero antidifterico Pasteur, e si rilevò dalle fauci un tampone imbevuto di terreno colturale per fare l'esame batteriologico rapido col metodo della scuola. Dopo 8 ore si ebbe un responso posi-

tivo con una prevalenza enorme di bacilli di Loeffler su qualche altro microrganismo coccaceo. Siccome il bambino ci si prestava volentieri, si prescrisse anche qualche gargarismo con una soluzione di acido fenico all'1 : 100.

La malattia ebbe un decorso regolare. La febbre decrebbe gradatamente per lisi fino a raggiungere l'apiressia. L'essudato venne pure per gradi a diminuire di estensione e di spessore, fino a che dopo 5 giorni le fauci erano completamente deterse. Le condizioni generali erano sempre buone: il bambino si nutriva volentieri e bene: giocava assiso sul letto, non avendo avuto ancora il permesso di alzarsi, aveva i sonni e tutte le altre funzioni regolari: l'esame del cuore e delle urine nulla mai svelò di anormale.

La mattina del 24 maggio, ossia dopo 10 giorni dall'inizio della malattia, e dopo 4 giorni dalla scomparsa della febbre e delle ultime tracce dell'essudato, il bambino prese come al solito la sua tazza di latte appena dopo destato, che però vomitò dopo mezz'ora, senza peraltro accusare altri disturbi. Dopo due ore si levò a sedere sul letto e chiese che gli si desse altro latte, che prese volentieri.

Dopo mezz'ora l'infermiera si accorse che il bambino aveva l'aspetto un po' stravolto, col capo reclinato sul guanciale, in uno stato di abbandono, senza poter profferire parola, e coll'arto superiore sinistro paralizzato.

Accorso subito l'assistente dott. L. Spolverini trovò le seguenti condizioni che notò subito nel diario: posizione supina con gambe distese ed il piede sinistro cadente in fuori: anche il braccio sinistro è disteso, immobile. La faccia non ha espressione caratteristica; allo stato di riposo la ruga frontale è più accentuata a destra che a sinistra, il sopracciglio destro è sollevato spasticamente in alto: la rima palpebrale sinistra è più ampia della destra: l'occhio destro è chiuso abitualmente e solo in certi momenti riesce con difficoltà ad aprirlo: la plica naso-labiale di sinistra è più spianata della destra e l'angolo labiale è stirato da questo lato: riesce bene a corrugare la fronte a destra, ma non a sinistra: invitato a chiudere fortemente gli occhi lo fa bene a destra, mentre a sinistra resta immobile. I movimenti dei bulbi oculari e l'accomodamento sembrano normali da ambo i lati: la bocca è semiaperta; invitato a chiuderla, accentua solo lo stiramento verso destra. Non può soffiare. La lingua allo stato di riposo è deviata verso destra: invitato a tirarla fuori non vi riesce, e solo la devia un poco più a destra ma in modo lentissimo. La deglutizione è assolutamente abolita, ed il cibo e i liquidi restano nella cavità orale. L'ugola è abbassata, portata indietro e leggermente a sinistra: anche l'arcata palatina sinistra è abbassata, mentre è stirata quella di destra. I movimenti attivi e passivi della testa sul tronco sono normali, non dolorosi. L'arto superiore destro è leggermente addotto, semiflesso, semipronato e colle dita flesse: i movimenti attivi sono possibili ma con un certo grado di incertezza e di oscillazione: i passivi oppongono discreta resistenza. L'arto inferiore destro ha i movimenti normali tanto attivi che passivi. L'arto superiore sinistro non ha posizione speciale: conserva quella dove viene messo passivamente; i movimenti attivi sono tutti aboliti: i passivi non oppongono resistenza alcuna: vi è completa atonia delle masse muscolari. L'arto inferiore sinistro è pure esso quasi completamente paralizzato: i movimenti passivi presentano una resistenza appena apprezzabile: soltanto dietro un forte eccitamento doloroso vi è accenno a qualche tentativo di movimento. I riflessi tendinei tanto superiori che inferiori non si riesce a provocarli: dei superficiali, il cremasterico e l'addominale sono vivissimi a destra, aboliti a sinistra: il riflesso plantare esiste in ambo i lati, ed a sinistra provoca l'estensione dell'alluce (fenomeno di Babinski): il riflesso irideo sembra normale, quello faringeo è molto diminuito.

La sensibilità della metà destra del corpo, tattile, dolorifica, termica sono leggermente aumentate: a sinistra sono pure percepite, però con un poco di ritardo, e sembra che siano leggermente diminuite. Dei sensi specifici la vista e l'udito sembrano normali: impossibile di giudicare degli altri. L'intelligenza è mantenuta, tanto che il bambino comprende, ma un poco ottusamente: si mostra depresso, semi-assopito. Non può più parlare: quando ci si prova, emette qualche suono inarticolato. La respirazione è superficiale, frequente, con profondi sospiri ad intervalli, da accennare al tipo di Cheyne Stokes. Di tanto in tanto sbadiglia e fa movimenti di masticazione. Il polso è piccolo, frequente, ma regolare. Vi è

leggero catarro tracheale. Non ha emesso nè feci nè urine. All'esame del cuore si avverte uno sdoppiamento del secondo tono e null'altro. Tutti gli altri organi sono normali.

Nella visita del pomeriggio non si notano fenomeni nuovi: sembrerebbe anzi un pochino migliorato. Si applicano rivulsioni senapate al petto ed in specie alla regione del cuore, si fa qualche iniezione di olio canforato e di caffeina, ed un clistere saponato. Nelle urine emesse spontaneamente si constata un poco di albumina, ma non elementi renali.

Nella notte ha defecato normalmente. Il giorno seguente può deglutire qualche cucchiaino di latte ma stentatamente. La paralisi sinistra accenna a diminuire ed è possibile qualche leggero movimento attivo.

I disturbi del faciale, l'incertezza nei movimenti dell'arto superiore destro, l'ipoastenia sinistra, l'iperstenia destra proseguono invariati. Il polso è sempre piccolo, la depressione accentuata. Si prescrivono clisteri nutritivi, le solite iniezioni ed il ghiaccio al capo ed alla nuca. Nella sera però la deglutizione torna ad essere assolutamente impossibile: lo sbadiglio si fa più frequente. Verso la sera si nota un forte peggioramento preceduto da uno stato di irrequietezza, per cui il bambino cerca di afferrarsi alle sponde del letto, a sollevarsi, facendo sforzi coll'arto superiore destro. A questo periodo di eccitazione ne segue uno di depressione profonda, con assopimento, deviazione in alto ed a sinistra dei bulbi oculari, abolizione completa del sensorio e dell'intelligenza, polso non più percettibile, respiro a tipo netto di Cheyne-Stokes con rumore stertoroso, coma, e morte dopo 32 ore dall'attacco primitivo.

Autossia, fatta dal dott. Nazzari, settore nell'Istituto di Anatomia Patologica. — Dura madre normalmente tesa; meningi normali. Embolo nel tronco della silviana destra con trombo di proseguimento per circa un centimetro, non aderente alle pareti: leggera diminuzione di resistenza ed ischemia nella parte corrispondente dell'emisfero dello stesso lato (parte inferiore media delle c. frontale e parietale ascendenti, base della 3ª frontale, parietale inferiore e 1ª temporale). Al taglio però la sostanza cerebrale appare macroscopicamente normale. Nessuna alterazione apprezzabile si scopre nei nuclei della base, nei peduncoli, nel ponte, nel bulbo, benchè accuratamente esaminati con serie di tagli frontali. La silviana di sinistra è normale e pervia in tutte le sue diramazioni. Fatti dei tagli microscopici del bulbo, e colorati anche col metodo di Nissl, i nuclei principali, compreso quello del vago, si mostrano normali e le cellule senza nessuna alterazione. Il cuore mostra una notevole flaccidità del miocardio con evidente miocardite acuta: nella orecchietta sinistra si trova un trombo parietale recente della grossezza di una piccola mandorla. Nefrite parenchimatosa acuta. Nessuna traccia del processo difterico alle fauci.

Riassumendo i dati più salienti di questa sindrome morbosa, rapidamente svoltasi, abbiamo: bambino di 5 anni senza precedenti nè familiari nè personali: stato di convalescenza di una difterite delle fauci di mediocre gravezza la cui cura specifica fu iniziata in III giornata: *ictus apoplectiformis* preceduto da vomito, senza perdita di coscienza: emiplegia flaccida sinistra con predominio nell'arto superiore, con ipoestesia, ed accenno a migliorare già dopo sole 18-24 ore: leggera ipertonia ed iperestesia negli arti di destra con oscillazioni e movimenti atassici nell'arto superiore: abolizione dei riflessi tendinei: aboliti i riflessi superficiali a sinistra, conservati quelli di destra: fenomeno di Babinski a sinistra: paresi del faciale superiore ed inferiore di sinistra: paralisi della lingua e del velo pendulo più marcata dal lato sinistro (IX-XII paio): deglutizione impossibile: riflesso faringeo ottuso, abolizione della parola, forse più per disartria che per vera afasia: movimenti di masticazione, sbadiglio: respiro superficiale, frequente, interciso, con sospiri, fino al tipo periodico di Cheyne-Stokes: polso frequente, piccolo, celere, fino a rendersi filiforme, impercettibile: sdoppiamento del 2° tono cardiaco: leggera albuminuria comparsa solo dopo l'attacco nervoso: periodo finale

di eccitamento seguito rapidamente da prostrazione con abolizione del sensorio e della coscienza, coma e morte dopo 32 ore. All'autossia bulbo, ponte, gangli della base normali: anche all'esame microscopico i nuclei del bulbo si mostrano normali. Embolo occludente la silviana di destra con leggera ischemia e rammollimento iniziale della sostanza corticale e sottocorticale nelle regioni corrispondenti al dominio dell'arteria obliterata: trombo nell'orecchietta sinistra da cui deve essersi distaccato l'embolo: nefrite parenchimatosa e miocardite recente.

La prima idea che sorge, dinanzi ad una forma clinica di tal genere, è quella di una lesione acuta che colpisca la regione bulbare o ponto-bulbare, la così detta *paralisi bulbare apoplettiforme* da emorragia o da trombosi o da embolia nelle arterie che vengono dalle spinali, dalle vertebrali, o dalla basilare. In questi casi la morte per solito è rapida con sintomi culminanti a carico dell'apparato circolatorio e respiratorio, sicchè gli altri sintomi paralitici o non hanno tempo di delinearsi, o rimangono offuscati dall'imponenza della paralisi del vago, in vista della prossimità in limitatissimo spazio del nucleo di questo nervo cogli altri. L'anno decorso emisi diagnosi di tal genere in una bambina di anni 2 1/2 che dopo essere stata colpita a breve scadenza prima dall'influenza poi dal morbillo, prese la tosse convulsa con accessi molto gravi. Durante uno di questi, si ebbe un vero *ictus apoplecticus bulbaris* con vomito, cianosi, sintomi di soffocazione, sbarramento dei bulbi oculari. Rimessasi da questo attacco, dopo poco più di 24 ore esso si ripetè più imponente: convulsioni, coma, aritmia, alternative di tachi e brachicardia, deglutizione impossibile, dispnea stertorosa con cianosi e respiro di Cheyne Stokes, emissione di lamenti e suoni inarticolati, nistagmo, stiramento dell'angolo buccale a destra, e del solco naso-labiale, riflessi esagerati e morte dopo 5 ore di degenza in clinica (17). Il dott. Simonini ne ha descritto recentemente (76) un caso tutt'affatto simile, corredato per di più dal reperto necroscopico. Si trattava di una bambina di anni 6 1/2 che durante il corso di una grave pertosse presentò fatti di *porpora emorragica* con convulsioni, ptosi destra, paresi destra del faciale e dell'arto superiore sinistro, assopimento, deglutizione difficile, parola incomprensibile, tremiti, coma, respiro stertoroso, frequente, col tipo Cheyne Stokes, polso frequente, irregolare, variabilissimo, disarmonia tra i movimenti del torace e del diaframma, trisma, rigidità della nuca, stipsi, rigidità in estensione degli arti inferiori, con movimenti attivi aboliti, e difficili i passivi, esagerazione dei riflessi rotulei, iperestesia, singhiozzo, ecc. All'autossia si riscontrarono: 1° emorragie puntiformi nella parte mediana inferiore del bulbo; 2° emorragia estesa quanto un piccolo fagiuolo oblungo sulla linea mediana anteriore sino al solco bulbo-protuberanziale in alto, proveniente dalla arteria spinale sinistra aperta in prossimità del suo punto di origine dalla vertebrale. Nel decorso della pertosse furono veduti da Florand e da altri processi meningo-encefalitici con fenomeni bulbari, ma ad evoluzione lenta.

Nel caso nostro i fenomeni di paralisi del vago furono meno imponenti, non dominarono la scena, e solo alla fine completarono il quadro della sintomatologia bulbare. Potrebbe questo fatto costituire, quando esiste, un criterio differenziale fra

le forme bulbari e le pseudobulbari, perchè è difficile comprendere una localizzazione bulbare di origine vascolare che non interessi primitivamente ed intensamente il nucleo del vago.

Alcuni clinici danno molta importanza per la diagnosi differenziale tra le forme bulbari vere e le forme cerebrali (pseudo-bulbari) al fatto che nelle prime la paralisi corrispondente è subito bilaterale dietro un solo primo attacco, mentre nelle forme cerebrali la bilateralità appare dopo un secondo attacco con lesione prima da un lato, poi dall'altro, lungo il tragitto cortico-sopra-bulbare. Se ciò può esser vero nella più parte dei casi, non può applicarsi a tutti, perchè vedremo come vi siano indubbiamente dei casi in cui si ebbero i fenomeni di paralisi bulbare completa dopo un unico attacco cerebrale e con lesione esclusivamente unilaterale. Il nostro ne è uno dei rari esempî, e sulla patogenesi di tali forme discuterò in seguito. Così deve attribuirsi un limitato valore differenziale ai disturbi psichici, all'*ictus apoplecticus*, che sarebbero più proprî delle forme cerebrali, non che al vomito ed al singhiozzo che indicherebbero di preferenza la sede bulbare. Nel nostro caso, malgrado che la lesione fosse extrabulbare, mancarono assolutamente i disordini psichici, e si ebbe il vomito.

Se la morte non è la rapida conseguenza dell'attacco, avrà invece più valore l'atrofia dei muscoli innervati dai nervi bulbari, quando ne siano lesi i nuclei, non che il responso dell'esame elettrico (reazione degenerativa), e, quando esiste, la glicosuria e la poliuria, fatti tutti che starebbero ad indicare la lesione bulbare. Anche l'esame dei riflessi nei distretti muscolari colpiti può in alcuni casi essere di aiuto diagnostico.

Leyden ha descritto una *paralisi bulbare acuta inflammatoria*, la quale non sarebbe che una localizzazione bulbare delle comuni forme di poliomielite anteriore e di polioencefalite acute, una *mielite bulbare acuta* (Raymond), o *polioencephalitis inferior acuta* (Oppenheim). È noto come queste due forme morbose, differenti nella loro sintomatologia in ragione della differente funzionalità delle parti lese, oggimai siano riguardate dal punto di vista etiologico come una identica malattia. Sono non eccezionali i casi di bambini che in seguito ad un unico attacco offrano insieme i sintomi dell'una e dell'altra, ed anche noi ne abbiamo avuto in clinica esempî non dubbî. Più frequente è la partecipazione, sia nell'una che nell'altra, dei nuclei bulbari i quali devono essere considerati come la prosecuzione in alto della sostanza grigia del midollo spinale. Quando la localizzazione bulbare implica la lesione del nucleo del vago si ha la morte rapida, e positivamente molte morti occorse in bambini durante un attacco acuto febbrile devono essere riferite a processi polio-mielencefalitici-bulbari. Il nucleo del faciale è quello che più frequentemente è colpito. Medin (57-A) in una epidemia da lui descritta di tale malattia ebbe 83 poliomieliti, ed in 3 casi di morte constatò lesioni dei nuclei del VII, VI, X e XII: in un caso vi era pure polioencefalite: tra i sopravissuti descrive 5 casi con paralisi del faciale, 1 dell'ipoglosso, 5 dei nervi oculomotori e 5 complicanze polineuritiche. Sopra 17 casi di polioencefalite descrive in 2 casi la partecipazione del faciale, in 1 dell'ipoglosso, in 3 degli oculomotori, in 1 dell'accessorio ed in 1 caso l'attacco contemporaneo del midollo. Durante tale epidemia

constatò 5 casi con monolocalizzazione del faciale, 1 degli oculomotori, e 5 dei nervi periferici (polineurite). Casi consimili sono descritti da Seeligmuller, da Cervesato, da Henoch, da Gowers, da Hoppe-Seyler, ecc. Nel nostro caso la mancanza della forma febbrile poteva con quasi certezza fare escludere una forma consimile. La rapidità con cui avvenne l'esito letale non potè far valere altri criterî diagnostici differenziali.

Trattandosi di un bambino convalescente di difterite ed in cui la cura specifica fu iniziata solo in 3ª giornata, poteva pensarsi ad una forma speciale, rara se si vuole, di paralisi postdifterica. Il Varnali pubblicò recentemente una osservazione in cui 10 giorni dopo un'angina difterica comparve paralisi del velo pendulo, seguita dopo 5 giorni da quella del faciale inferiore di destra con reazione degenerativa, e dopo altri 4 giorni da tachicardia, da disturbi della respirazione e deglutizione abolita; dopo un altro mese cominciò senso di formicolio agli arti inferiori e poi ai superiori con scomparsa del riflesso rotuleo. Dopo di ciò cominciò la paralisi lentamente a regredire, cominciando da quella del faciale; dopo 3 mesi si potè abolire la sonda esofagea, persistendo tuttavia qualche disturbo nella respirazione.

Oppenheim (62) accenna a forme pseudo-bulbari determinate da processi di *neuritis acuta bulbaris* per lesioni dei nervi che emanano dal bulbo. Eisenlhor (24) ne descrive un caso in seguito a leucemia con emorragie ed infiltramenti leucocitarii nelle radici dei nervi. Anche Schlesinger (72) parla di forme pseudo-bulbari da paralisi dei nervi periferici bulbari. Ora si sa che molte delle paralisi postdifteriche sono di natura periferica.

Però, come si vede nel caso di Varnali, e come è nel carattere delle paralisi post-difteriche e delle forme periferiche in genere, il loro modo di iniziarsi e di progredire è lento e diffusivo, per tappe, a lesioni disseminate, a sede periferica, con andamento ascensionale. Non si ha mai l'ictus apoplectiformis. Solo la paralisi cardiaca colpisce d'emblée in mezzo ad apparenti buone condizioni di salute. Ma il suo determinarsi non ha nulla che si avvicini a ciò che osservammo nel caso riferito.

Anche nelle forme postdifteriche più generalizzate, la lingua e le labbra non sono mai colpite. Di più sappiamo che, in genere, la gravezza delle forme paralitiche postdifteriche, è in rapporto con la gravezza della infezione primitiva; le paralisi che seguono alle forme benigne sono anche esse più benigne in confronto di quelle che succedono alle forme gravi. Cadet de Gassicourt su 155 difteriti benigne ebbe 28 paralisi con 2 morti, mentre su 135 difteriti gravi ebbe 30 paralisi di cui 10 furono causa di morte. Di più, è raro che le paralisi post-difteriche compaiano tanto precocemente; in genere si manifestano dopo 10-20 giorni dalla guarigione dei sintomi locali, qualche volta anche dopo 1-2 mesi: è eccezionale il caso di Trousseau che vide una paralisi comparire dopo 3 giorni dalla scomparsa delle false membrane. E tanto più grave fu la difterite e tanto più è possibile la precocità della loro comparsa. Ora, nel nostro caso la difterite non fu positivamente grave e le false membrane erano scomparse soltanto da 4 giorni. Si poteva per conseguenza escludere che potesse trattarsi di una paralisi post-difterica.

Che del resto possano darsi dei fenomeni di paralisi bulbare con diminuzione od abolizione funzionale dei nervi che nel bulbo, e mettiamo anche nel ponte, hanno i loro nuclei d'origine, per lesioni anatomiche situate al disopra del bulbo stesso e con integrità assoluta del medesimo, è naturale l'ammetterlo dalle cognizioni anatomiche che si hanno sulla struttura del sistema nervoso e dal confronto di altre forme paralitiche più frequenti ed a lesioni anatomiche più note. Infatti, tutti conoscono i rapporti che esistono tra una determinata zona della sostanza grigia della corteccia cerebrale e la sostanza grigia dei cordoni anteriori del midollo spinale. Ogni neurone spinale è in immediato rapporto col corrispondente neurone cerebrale: la sua funzionalità motrice, trofica e di riflesso automatico, è regolata dall'azione moderatrice, sottoposta all'influsso psico-volitivo dell'altro.

Non è solo la lesione del neurone spinale che porta la paralisi, ma la determina altresì la lesione del neurone cerebrale. La differenza sta nella natura delle due forme paralitiche, essendo che la prima è una paralisi flaccida, con atrofia muscolare e reazione elettrica degenerativa, mentre l'altra è di natura spastica, con aumento dei riflessi, ecc. E ciò è in rapporto colla differente funzionalità dei due sistemi di neuroni. I centri cortico-psico-motori sono raggruppati in una regione della corteccia che va sotto il nome di zona rolandica o cortico-motrice, la quale contiene gli elementi cellulari dei neuroni, mentre le fibre, dopo aver costituito la corona raggiata o fibre di proiezione, si riuniscono e formano un cordone che, sotto il nome di via piramidale, scende per la capsula interna nei peduncoli cerebrali fino ai varî distretti del midollo spinale. Qualunque lesione, sia corticale che sottocorticale, che della capsula interna o dei peduncoli, ecc., sarà caratterizzata dagli stessi sintomi costituenti la interruzione dell'influenza del sistema cerebrale sul sistema spinale, ossia dalle cosidette paralisi cerebrali, mentre le lesioni del neurone spinale sia nella sua porzione cellulare (corna anteriori, sostanza grigia), che della fibra (radici, nervi periferici), costituiranno le così dette paralisi spinali o periferiche. Ora i nuclei bulbari, come dicemmo, non sono che la continuazione in alto delle corna grigie del midollo spinale, costituiscono cioè il così detto midollo spinale superiore e, come quelle, sono in connessione con uno speciale sistema di neuroni cerebrali. Anche nel bulbo, come nel midollo spinale, questa connessione manca nel feto e nei primissimi tempi della vita estrauterina. Allora il bulbo, come il midollo, ha una vita autonoma, di riflessi, come è stato dimostrato sperimentalmente negli animali, ed in teratologia col mezzo dei mostri anencefali. Gradatamente però, come progredisce la mielinizzazione della via piramidale per mettere sotto il dominio dei centri psicomotori tutto il sistema spinale, lo stesso accade per i neuroni cortico-bulbari.

I centri corticali psico-motori destinati ai nuclei bulbari, sembra oramai fuori di dubbio che siano localizzati in una parte limitata della corteccia comprendente la parte inferiore delle due circonvoluzioni ascendenti frontale e parietale, in specie nella prima (centro faciale), immediatamente sotto al centro corticale del braccio, limitati al disotto dalla scissura di Silvio e dalla faccia esteriore del-

l'opercolo. Questo centro presiederebbe ai movimenti dei muscoli faciali, compresi quelli della bocca, della faringe e della laringe. Eccitando la metà od il terzo superiore di questa zona, si contraggono l'orbicolare delle palpebre e gli elevatori dell'ala del naso e dell'angolo buccale (centro faciale superiore). Eccitando il terzo inferiore, si determina il movimento della mascella e della lingua. Se si stimola la parte posteriore di questo terzo inferiore la lingua si ritrae, mentre se si stimola la porzione anteriore, la lingua è tirata in fuori insieme ad altri movimenti della bocca; e se si stimola in un punto intermedio si hanno alternative di retrazione e di propulsione. Eccitando l'estremo inferiore di questa zona, oltre alla retrazione della lingua, si determina l'apertura della bocca, movimenti del labbro inferiore e talora contrazione del pellicciaio. Eccitando la parte anteriore della estremità inferiore della frontale ascendente, si ha l'occlusione *bilaterale* della porzione vocale della glottide. Eccitando il *gyrus prefrontalis* di Owen, si hanno movimenti di deglutizione, contrazione dei muscoli del velo pendolo, della faringe, della parte posteriore della lingua e della glottide. L'eccitamento di questo centro corticale porta sempre *movimenti bilaterali*. Gioverà ricordare tale fatto a proposito di alcune questioni delle quali dovremo occuparci in seguito. Tali localizzazioni vennero stabilite per mezzo di ricerche sperimentali negli animali ed in specie nelle scimie, che, per essere più affini all'uomo, davano più opportunità di riferire a questo i dati ottenuti. Però l'anatomia patologica ha anche in grandissima parte confermato tali fatti pure nell'uomo. Infatti le osservazioni di Charcot e Pitres, di Raymond ed Artaud, di Lepine, ecc. mettono come fatto positivo che il centro corticale del faciale inferiore, quello del n. ipoglosso e quello della masticazione e della fonazione, si trovino precisamente nella parte inferiore della circonvoluzione frontale ascendente, e che la *sua azione si esplichi in modo bilaterale*. Secondo due osservazioni di Dejerine il centro corticale nei nervi intrinseci della laringe risiederebbe all'estremità inferiore della frontale ascendente. È stato dimostrato inoltre che le lesioni della sostanza bianca immediatamente sotto-corticale portano gli stessi effetti che le lesioni corticali. E scendendo più in basso verso le masse centrali, è stato dimostrato che nella parte esterna del ginocchio della capsula interna esistono fibre che trasmettono al bulbo l'innervazione corticale dei centri laringei, e che nel fascio genicolato di Brissaud esiste pure un fascio motore della laringe indipendente da quello dell'ipoglosso e la cui origine corticale starebbe nel piede della 3ª circonvoluzione frontale anteriore. Betcherew, eccitando il talamo ottico dopo aver tolto gran parte di emisfero, produsse movimenti di deglutizione; Rethi, nello stesso talamo e sotto di esso, trovò un centro coordinatore della masticazione, e dopo aver distrutto questo centro ebbe pure movimenti masticatorii non coordinati, eccitando il peduncolo cerebrale che ad essi centri distrutti faceva seguito. Secondo Betcherew, il centro coordinatore della deglutizione starebbe pure nel talamo ottico, o sotto di esso dove passa l'ansa del nucleo lenticolare.

È naturale adunque che come una lesione corticale, o che interessi un punto qualunque nel suo percorso del fascio dei neuroni cortico-spinali, porta una paralisi nei muscoli sottoposti alla innervazione spinale, così una lesione che inte-

ressi quella speciale zona della corteccia dove sono i centri cortico-bulbari, od un tratto qualunque del fascio di fibre che unisce questa zona al bulbo, dovrà portare una paralisi nei muscoli sottoposti al dominio della innervazione bulbare.

È così che di fronte alle paralisi bulbari vere, prodotte da lesioni del bulbo, sia ad andamento cronico (paralisi bulbare progressiva di cui vi è anche la varietà infantile ereditaria, familiare) che ad andamento acuto o subacuto (paralisi bulbare acuta apoplettica, mielite bulbare acuta, ascesso bulbare), vi saranno le paralisi pseudo-bulbari in cui il bulbo è integro, ma sono lesi i suoi rapporti col cervello superiore. La rarità delle paralisi pseudo-bulbari dipende dal fatto sopra notato che i centri cortico-bulbari spiegano la loro influenza in modo bilaterale, sicchè la funzionalità di ciascun lato del bulbo è sotto l'influenza dei due emisferi. Sottratta l'influenza di un emisfero, la funzionalità bulbare sarà di poco alterata, sempre in modo limitato e transitorio, nel più dei casi appena avvertibile, perchè l'altro emisfero supplisce colle sue vie di compenso e la funzionalità bulbare può restare anche integra assolutamente. Al contrario le comuni forme cerebrali sono più frequenti, perchè delle vie piramidali sappiamo che solo un piccolo fascio non subisce l'incrociamento, e perciò si può dire che l'influenza cerebrale è quasi completamente unilaterale, sicchè la lesione di un emisfero porta sempre la paralisi del lato opposto.

È solo nelle lesioni bilaterali che si avrà la vera paralisi pseudo-bulbare. Ora sappiamo che le lesioni bilaterali sono eccessivamente rare. Anche nella polioencefalite infantile che è la lesione più diffusa, nella maggior parte dei casi l'attacco è unilaterale, od almeno, se vengono colpiti i due emisferi, uno lo è in grado minore dell'altro. Del resto è in queste contingenze che si sono verificati i varî casi di paralisi pseudo-bulbare descritti nella età infantile insieme alle forme fruste, incomplete. Queste forme fruste, incomplete di cui il König fa una classe a parte di fronte alle forme classiche, rappresentano precisamente la diminuzione dell'influsso cerebrale più che per lesione unilaterale, per lesione bilaterale a grado diverso, e sono perciò più proprie dell'età infantile. E siccome le lesioni permanenti che tengono dietro ad un processo polioencefalitico non sono sempre profondamente e completamente distruttive, così è spiegato il fatto che queste paralisi pseudo-bulbari raramente siano complete, veramente classiche, ed invece prevalgano le forme frammentarie attenuate.

Infatti il Ganghofner (31 e 32) su 44 casi di polioencefalite con paralisi spastica, in bambini oltre il 2° anno, e nei quali perciò si poteva ben precisare l'importanza della alterata funzionalità, ha trovato disturbi nella favella in soli 26 bambini (59 per cento), ed in questi 26 bambini si poteva stabilire una scala ascendente in cui dai più leggeri gradi della disartria si arrivava al completo mutismo che fu osservato solo in 8 casi fra essi. Del resto il caso di Oppenheim, quello di Brauer (10), ed i pochissimi altri conosciuti sono tutti in rapporto con pregresse forme polioencefalitiche. Nè è infrequente osservarne nella pratica, tra quei bambini con relitti pareto-spastici, con intelligenza più o meno abnorme, colle labbra cascanti, con deflusso continuo di saliva dagli angoli buccali, qualche volta

privi di udito, che non emettono che suoni inarticolati, o che hanno un patrimonio ristretto a solo pochissime parole e male articolate, spesso con movimenti atetosici o coreiformi, ecc.

In molti casi è difficile distinguere quanto nel difetto della favella è da attribuire alla disartria e quanto alla afasia, alla mancanza del momento psichico destinato alla costruzione del linguaggio parlato, alla mancaza delle idee. Ganghofner cita un caso in cui a lievissimo grado di imbecillità si accompagnavano notevolissimi disturbi disartrici a tipo bulbare non spiegabili, come dice Oppenheim, per difetto di intelligenza, ma dovuti a paralisi dei muscoli delle labbra, della lingua, e di quelli della masticazione e deglutizione.

Altre volte può pensarsi a fatti di sclerosi insulare occupante i distretti corrispondenti che possono dare il quadro della paralisi pseudo-bulbare, come mi sembra doversi interpetrare il caso riferito dal Von Solder di una bambina che al 6° anno cominciò ad avere fatti contratturali e spastici alla gamba destra seguiti da cattiva pronuncia, e progressivamente da fatti analoghi agli altri arti, con andatura paretico-spastica, da disturbi della masticazione, da stringimento alla gola, da atetosi nei muscoli inferiori della faccia, da riflessi vivaci, parola bulbare poco intelligibile, paresi del muscolo orbicolare delle labbra e dei muscoli masticatorii, senza atrofia e senza reazione degenerativa. Dopo 3 anni di progresso in peggio il male sostò e da due anni si era iniziato un movimento retrogrado di notevole miglioria.

Anche Oppenheim accenna alla sclerosi cerebrale multipla, capace di dare la sintomatologia della paralisi glossofaringo-labiale, come i rammollimenti, le emorragie, le cisti degli emisferi e dei gangli centrali. Comte ricorda un caso pubblicato da Jolly nel 1872 di sclerosi a placche con paralisi pseudo bulbare, ma non ne riferisce i particolari.

Finalmente l' Oppenheim (61) considera le forme congenite con microgiria, con porencefalia a lesioni bilaterali, capaci di determinare la sindrome di paralisi pseudo-bulbare. Possono includersi in questa categoria le forme da sifilide ereditaria, da traumi nel parto, da processi sclerotici od encefalitici nella vita intrauterina, o nelle prime settimane dopo il parto, le agenesie, ecc., in una parola tutto il complesso etiologico del morbo di Little come da noi stessi venne concepito nei nostri rendiconti clinici. La concezione patogenica è identica: la differenza colle forme acquisite sta che in queste vi è distruzione, degenerazione delle parti già formate (mielinizzate), mentre là vi è mancanza o arresto di sviluppo. Nella nostra casistica di diplegie spastiche congenite o morbo di Little, ne abbiamo degli esempî evidenti, dalle forme fruste veramente fragmentarie, alle forme disartriche, a quelle incontestabilmente afasiche. Percorrendo i nostri rendiconti clinici se ne troveranno le storie succintamente esposte. In uno di questi casi, il più tipico, di paraplegia spastica generalizzata congenita, con moti coreici ed atetosici, con riflessi vivacissimi, con difficoltà di masticazione e di deglutizione, ecc. vi è impossibilità assoluta di articolare la sia pure più semplice parola, meno qualche monosillabo, benchè l'intelligenza sia perfettamente normale. Anche in questo caso come in quello di Ganghofner, è la paralisi spastica dei muscoli che

produce la mancanza della favella e non quella delle idee; si tratta di vera anartria, non di afasia.

Oltre il primo caso pubblicato dall'Oppenheim nel 1895 seguito da autossia, vi è quello di Bouchaud (8) perfettamente analogo e pubblicato quasi contemporaneamente. Il Comte ne riferisce pure due casi mancanti però di reperto anatomico. L'osservazione riferita da Halban al Congresso di psichiatria e nevrologia a Vienna nella seduta del 13 giugno 1899 appartiene alle forme congenite: era un bambino di 7 anni malato dalla nascita ed il cui patrimonio di linguaggio non superava le 2-3 parole, benchè l'intelligenza fosse normale, tanto che aveva appreso a leggere, scrivere, far conti, ecc. Aveva accessi epilettici che si ripetevano da 1-4 volte la settimana: l'udito era integro.

All'infuori delle forme encefalitiche o congenite sopra ricordate, tutti gli altri casi di paralisi pseudo-bulbare di origine cerebrale sono stati trovati in rapporto con focolai emorragici e formazioni cistiche o con focolai di rammollimento o con occlusioni trombo-emboliche, in individui ateromasici o cardiopatici.

Ho potuto raccogliere non più di 50 osservazioni corredate dal reperto necroscopico. È naturale il pensare che l'età infantile rechi un contributo quasi nullo a questa forma morbosa, essendo tali condizioni etiologiche proprie dell'età adulta, e solo eccezionalmente verificabili nell'età infantile: infatti di questi 50 casi solo uno fu osservato in un bambino di 10 anni affetto da vizio aortico e consecutiva embolia nelle due arterie silviane e rammollimento simmetrico della porzione inferiore della circonvoluzione frontale ascendente e della radice della 2ª e 3ª frontale (Barlow). Per conseguenza il mio sarebbe il secondo caso conosciuto nella letteratura infantile, che però presenta la particolarità eccezionale che la occlusione arteriosa fu da un solo lato.

È così che il mio caso offre tanto maggiore interesse, pel fatto della unilateralità della lesione. Vedemmo sopra che, data l'azione bilaterale del sistema cortico-bulbare, una lesione unilaterale non dovrebbe portare la paralisi pseudobulbare classica, completa.

Però nelle 50 osservazioni da me raccolte si trova questa unilateralità in altri 8 casi. Negli altri la lesione era bilaterale. Un primo attacco apoplettico aveva portato un accenno di sindrome bulbare incompleto, passeggero. Un secondo attacco aveva determinato la sindrome classica, ed all'autossia si trovarono le due lesioni più o meno simmetriche occupanti i due emisferi, sia ambedue a sede corticale, o sottocorticale (4 casi), sia a sede bigangliare (23 casi), ed in alcuni a sede corticale o sottocorticale da un lato e gangliare dall'altro (13 casi). In un caso la lesione occupava il ponte, in alcuni casi vi erano anche lesioni del ponte e dei peduncoli, ed in uno (che però resta ancora non esplicato) era leso il cervelletto.

A proposito delle lesioni occupanti i gangli della base, si sono fatte molte questioni sul modo di spiegarne gli effetti. Alcuni li considerano come luoghi di passaggio delle fibre cortico-bulbari. Però in molti casi la lesione era limitatissima e non interessava menomamente la capsula interna, essendo localizzata

nella porzione esterna del nucleo lenticolare e nell'ansa del nucleo medesimo. Bisogna per conseguenza ammettere che essi gangli rappresentino una parte attiva nella innervazione cortico-bulbare, un'azione secondo Raymond di coordinazione dei movimenti dei muscoli innervati dal bulbo. Infatti vi sono dei casi in cui la paralisi pseudobulbare presenta qualche cosa di diverso, di semplice, nel senso che sono possibili i movimenti muscolari elementari, semplici: i malati possono muovere le labbra, la lingua, ma non possono coordinare questi movimenti ad una funzionalità complessa, come è quella del fischiare, del parlare, del deglutire, ecc. Invece in altri la paralisi è completa nel senso che non sono permessi non solo questi movimenti complessi, ma neppure quelli semplici: la lingua, le labbra sono immobili.

Anche Comte (16) mette in rilievo il fatto di disturbi molto pronunciati di disfagia e di disartria senza che fossero in rapporto con stati paretici anche leggerissimi degli organi della deglutizione e della fonazione; in cui cioè non vi era paralisi vera, ma solo mancanza di coordinazione. Però in un caso il reperto anatomo-patologico non confermò tali vedute: infatti nella osservazione XVI con disartria intensa e con disturbi accentuati di deglutizione non vi erano in vita che fenomeni paretici lievissimi dei muscoli corrispondenti. Ora l'autossia trovò sani i gangli, ed invece molti focolai disseminati sotto la corteccia e nel ponte. D'altro lato Dejerine riferisce di aver trovato molte volte delle lesioni doppie nel putamen dei due lati senza fatti di paralisi pseudobulbare

Secondo Raymond (68) si deve ammettere che vi sia un sistema di fibre diretto cortico-bulbare che passa tra la capsula esterna ed il nucleo lenticolare e che poi si divide per andare ai due lati del bulbo, ossia con incrociamento parziale per assicurare la bilateralità della sua influenza: questo fascio se è distrutto abolisce ogni movimento; se è irritato da un focolaio vicino, determina dei movimenti inconsulti di contrazione (riso spastico), mentre in alcuni casi non è leso affatto. Intanto un altro fascio di fibre partito dalla corteccia si mette in relazione con i gangli e ne esce sotto forma di ansa del nucleo lenticolare per portarsi al bulbo e portarvi l'influenza coordinativa dei gangli medesimi: influenza che da alcuni è detta anche di rinforzo, o di abitudine, facendo di detti gangli qualche cosa di intermedio tra l'azione moderatrice inibitrice della corteccia e l'azione di riflesso del midollo bulbo-spinale. La lesione esclusiva dei gangli o dell'ansa del nucleo lenticolare distruggerebbe tale influenza. Anche questa influenza si esplica bilateralmente e rende difficile la spiegazione delle forme paralitiche classiche in casi di lesioni unilaterali. Questa influenza bilaterale porta a supporre un decorso di fibre cortico-bulbari rappresentate da questo schema: un fascio di fibre va direttamente dalla corteccia al bulbo, parte omolateralmente, parte incrociantesi nella regione sopra-bulbare (neurone cortico bulbare). Un altro fascio va ai gangli a mettersi in rapporto colle loro cellule (neurone cortico-gangliare). Dai gangli poi partirebbero due ordini di fibre: le une seguirebbero il corso dell'ansa del nucleo lenticolare che si incrocia e va alla parte opposta del bulbo: le altre subirebbero un doppio incrociamento passando prima nell'emisfero opposto per il corpo calloso, e di lì scendendo per la capsula interna tornerebbero ad incrociarsi sopra il bulbo per andare

ai nuclei dello stesso lato da dove partirono. Infatti in molti casi è stata constatata una notevole atrofia del corpo calloso. Ciò trova un'analogia con quello che avviene per le vie sensitive, le quali decorrono pure esse profondamente e si incrociano nel corpo calloso. E finalmente con ciò potremo esplicarci più facilmente il fatto in questione della lesa funzionalità bilaterale con lesione unilaterale, come or ora vedremo. La ricca sorgente di innervazione di cui è fornito il bulbo deve essere riguardata come un fatto importante per mantenere integra una funzionalità così necessaria, quale è quella del bulbo. Nei bambini non sono che le forme encefalitiche o di malformazioni congenite che ne offrono dei tipi, e nella più parte dei casi si tratta di forme fruste, parziali. Probabilmente molte morti improvvise con ipertermie, convulsioni, fatti paretici ed asfittici, dovranno riferirsi ad attacchi polioencefalitici diffusi, bilaterali, da mettersi in rapporto colle forme che vedemmo a sede propriamente bulbare. Negli adulti tali forme sono rare: 1° per la rarità dell'attacco polioencefalitico; 2° per la difficoltà che si determinino due lesioni perfettamente ed analogamente simmetriche. Nei bambini poi sono rarissime per la rarità delle degenerazioni ateromatose delle arterie e per la rarità delle cardiopatie organiche. Su 50 casi, un solo caso aveva questo momento etiologico, con embolo ostruente le due arterie silviane, proveniente da un'antica lesione del distretto aortico.

Gli otto casi registrati a lesione unilaterale riguardavano tutti adulti, ed il nostro caso è il solo che si trovi descritto nell'età infantile. In due casi la lesione era a carico della corteccia e sostanza bianca sottoposta: in due erano lesi solo i gangli della base: in tre l'erano contemporaneamente la corteccia ed i gangli. Molti han cercato di dare al fatto una spiegazione, prendendo naturalmente a base gli studii più recenti sulla costituzione del sistema nervoso centrale, per cui bisogna limitarsi ad una letteratura relativamente recente, essendo che dalla prima osservazione riferita dal Magnus nel 1837, e nella quale poco si disse in proposito, bisogna arrivare alla lezione clinica di Lepine che nel 1876 illustrò due casi clinici con autossia studiati di Oulmont e Charcot, ed uno dei quali era stato già illustrato da Joffroy. In questi però le lesioni erano bilaterali. Nel caso di Magnus si trattava di una cisti emorragica che aveva distrutto la parte inferiore delle due circonvoluzioni frontale e parietale ascendente di destra. Poi abbiamo il caso di Bamberger (1893) in cui vi era un focolaio di rammollimento nelle stesse circonvoluzioni a sinistra. Erano poi interessati i soli gangli: nel caso di Ross (1882) con una cavità cistica occupante il nucleo lenticolare sinistro, nel caso di Drummont (1887) con un focolaio di rammollimento che aveva distrutto la parte posteriore del nucleo caudato, la parte centrale della capsula interna ed anteriore del talamo ottico di sinistra: e nel caso di Nothnagel con rammollimento del nucleo lenticolare sinistro e ginocchio della capsula interna.

Negli altri tre casi, come dicemmo, erano interessati i gangli e la corteccia: caso di Longues ed Haliprè (1894) con focolaio di rammollimento a carico della corteccia e sostanza bianca sottoposta nei lobi frontale occipitale e parietale, del talamo ottico e nucleo caudato di sinistra ed atrofia del corpo calloso: caso di Haliprè (1894) con ateromasia e rammollimento del piede delle circon-

voluzioni frontale e parietale ascendente di sinistra e della II frontale, ed emorragia del talamo ottico dello stesso lato con invasione nella cavità ventricolare: caso di Kirchhoff (1881) con trombo della silviana destra e rammollimento del terzo esterno del nucleo lenticolare destro, dell'antimuro, capsula esterna e profondità dell'insula.

È da meravigliare per conseguenza come alcuni neghino ancora in modo assoluto la possibilità di una paralisi bulbare completa in seguito a lesioni cerebrali unilaterali. In un recentissimo lavoro di Goldstein (35) basato su 13 osservazioni inedite, di cui 6 corredate di autossia, e studiate nei reparti dei professori Marinescu e Turbaru di Bucarest, si nega in modo perentorio che possa verificarsi tale sindrome morbosa con sole lesioni unilaterali. Infatti nella terza conclusione è detto che: « decî ca sâ se producâ o advêratâ paralisie a acestor organe, lesiunea « trebne sâ fie dublâ, adicâ sâ distrugâ acesti centri in ambele emisfere cerebrale. » E nella 9ª conclusione aggiunge che: « Datele anatomo patalogice acumulate « pânâ in present nu sunt suficiente pertru a se putea admite existenta unui « sindrom pseudo bulbar, produs de o lesiune unilateralâ. »

Anche il Comte (16) è un poco scettico a tale riguardo, e crede che possa la lesione bilaterale essere sfuggita per non aver fatto una sezione seriale completa di tutta la via piramidale.

Alcuni per spiegare la bilateralità paralitica con lesioni unilaterali parlano di possibili anomalie del sistema nervoso; ma, come si comprende, è una spiegazione ipotetica che non dice nulla e che non poggia su verun fatto positivo, nè si sa che cosa intendano per tali anomalie. Altri pensano che abitualmente si verifica il fatto che dei due emisferi cerebrali uno ha sempre una importanza maggiore dell'altro, ed una influenza preponderante sulle funzionalità che ne emanano. Se per ciò la lesione avviene da questo lato, la funzionalità rimarrà quasi completamente abolita, mentre poco ne risentirebbe se la lesione avvenisse nell'emisfero opposto. Citano in proposito la sede della parola che è quasi esclusivamente a sinistra. Questa spiegazione potrebbe trovare un certo appoggio nel fatto che sugli 8 casi conosciuti con lesione unilaterale, in 6 la lesione era precisamente a sinistra e solo in 2 a destra. Ora si sa che l'emisfero sinistro ha una influenza più importante del destro sulle funzioni in genere, si vuole che abbia p. es. un peso maggiore; e per ciò che riguarda la favella è noto come sia da questo lato che esiste il vero centro della medesima. Tale spiegazione non reggerebbe per i casi con lesione a destra, come nei due casi di Magnus e di Kirchhoff, ai quali si deve aggiungere anche il nostro che come si ricorderà portava l'occlusione della silviana di destra. A meno di non volere ammettere che in alcuni individui il predominio unilaterale fosse per eccezione a destra invece che a sinistra: ma si ritorna nel campo della ipotesi.

Oppenheim e Siemerling (63 e 64) nel 1887 basandosi su 4 osservazioni di paralisi pseudobulbare in cui avevano riscontrato piccoli focolai emorragici e di rammollimento nel ponte o nel bulbo, sostennero che debba trattarsi di paralisi cerebrobulbare, e che per conseguenza è alle lesioni bulbari, siano pure piccole e perciò possibili a passare inosservate, che devonsi riferire i fenomeni gravi a carico

della funzionalità bulbare. Anche Berger trovò nel ponte un piccolo focolaio come un grano di miglio senza però che avesse dato luogo a fatti degenerativi in senso ascendente o discendente, e perciò non crede che debba a quel fatto attribuirsi importanza di sorta. Recentemente Guizzetti ed Ugolotti (37) nella seduta dell'Associazione Medico-Chirurgica di Parma del 6 settembre 1901 riferirono un caso di paralisi pseudo-bulbare in cui trovarono piccoli centri di rammollimento nel ponte e nel bulbo, e specialmente a quelle del ponte attribuiscono grande importanza nella patogenesi della paralisi pseudo-bulbare.

Però non può negarsi che vi siano molte osservazioni in cui osservato microscopicamente il bulbo, non vi siano riscontrate alterazioni di sorta. Nei 50 casi da me raccolti, in 22 era indicato espressamente questo esame microscopico del bulbo con reperto negativo. In alcuni dei casi del Comte sono stati trovati focolaj per lo più miliarici nel ponte, ma nessuno nel bulbo. In altri 5 casi è detto semplicemente che il bulbo era sano senza dire se fu fatto l'esame microscopico. Negli altri 17 casi non se ne fa menzione. Negli 8 casi di paralisi pseudo-bulbare con lesione unilaterale, in due è detto specificatamente che il bulbo fu esaminato microscopicamente e fu trovato normale: in due casi l'integrità del bulbo appare macroscopicamente, negli altri 4 casi non se ne fa parola.

In ogni modo è positivo che in alcuni casi non può tenersi per buona la spiegazione di Oppenheim e Siemerling che riferiscono alle lesioni bulbari e ponto-bulbari i fenomeni di paralisi bulbare (1).

Nel nostro caso fu esaminato microscopicamente il bulbo e fu trovato normale e le cellule dei nuclei, anche col metodo di Nissl, non dimostrarono alterazion di sorta. Per conseguenza non può negarsi che in alcuni casi alle alterazion soprabulbari si associno alterazioni del bulbo stesso, ma devesi altresì convenire che in altri casi il bulbo possa mantenersi integro e che le sole lesioni constatabili siano nelle parti soprastanti, ossia nei neuroni cortico-bulbari. Ma se ciò riesce facilmente esplicabile quando la lesione colpisce i due lati dell'encefalo, non lo è altrettanto nei casi di lesione unilaterale, tanto che, come vedemmo, il Goldstein ed altri negano assolutamente la possibilità di paralisi pseudo-bulbare quando la lesione è soltanto unilaterale, ed il Comte ne dubita moltissimo.

Infatti abbiamo pure veduto che nella più parte dei casi di paralisi pseudo bulbare constatati all'autossia si trattava di lesioni bilaterali e simmetriche. Data infatti l'influenza bilaterale dei centri cortico-gangliomotori che vanno al bulbo, distrutto che sia uno di questi da un lato, ambedue le parti del bulbo seguiteranno ad essere influenzate da quello del lato sano.

Se ciò però sarà possibile in caso di lesioni limitate, può non avverarsi in caso di lesioni molto estese, in vista delle vie di incrociamento che seguono molti fasci di fibre nervose. Infatti fa notare Haliprè (39) che, benchè non in tutti

(1) Del resto nell'ultima edizione del suo trattato (Lehrbuch der Nervenkrankheiten) l'Oppenheim ha finito per ammettere la possibilità di paralisi pseudo-bulbari da origine corticale unilaterale.

i casi si trovi bene specificata l'estensione del processo distruttivo, pure in alcuni degli 8 casi registrati si fa menzione precisamente di lesioni molto estese, e ciò che è più importante, è che in alcuni è descritta precisamente un'atrofia del corpo calloso, dove queste fibre passano per incrociarsi. Haliprè trova una analogia di questo fatto in certe paralisi con lesione della sensibilità. Le lesioni corticali unilaterali danno paralisi senza disturbi sensitivi, per la ragione che vi supplisce l'emisfero opposto con fibre che si incrociano passando pel corpo calloso. Brissaud (11) cita il caso di Knapp che trapanando un cranio in corrispondenza della regione rolandica, per un movimento involontario si lasciò sfuggire un dito che penetrò profondamente nella sostanza cerebrale, portando per conseguenza una monoplegia brachiale, con perdita di tutte le sensibilità. Dejerine constatò

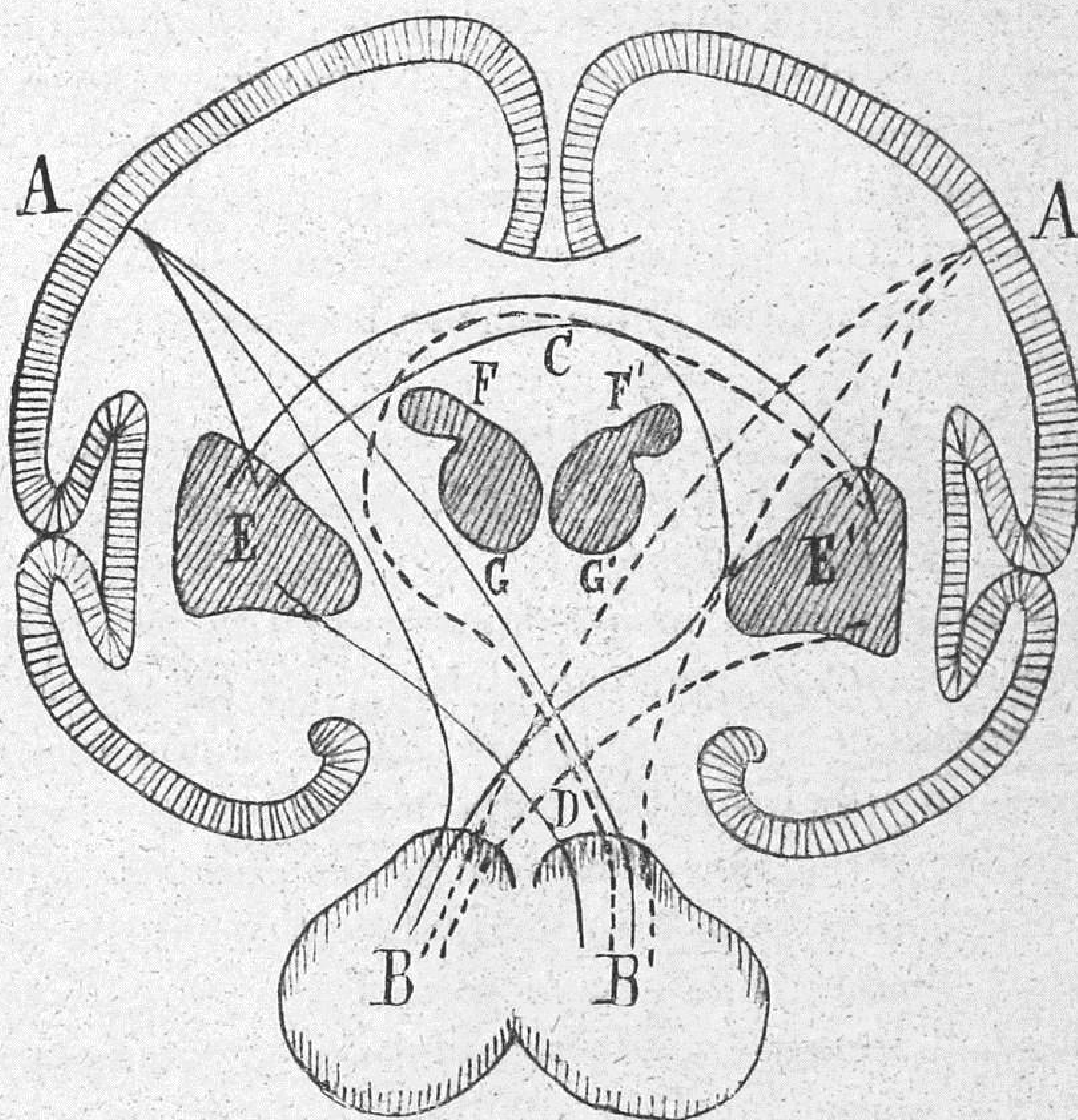


Fig. 1ª.

in una autossia una lesione che si approfondiva nella sostanza bianca sottocorticale in un caso di emiplegia sinistra con perdita della sensibilità nell'arto superiore. Questa spiegazione può benissimo venire applicata per darci ragione della influenza bilaterale in caso di lesioni unilaterali, quando queste colpiscano non solo i centri corticali o gangliari di un lato, ma altresì le fibre che provenienti dall'emisfero opposto sano si sono incrociate nel corpo calloso e vanno a raggiungere il bulbo passando per la via cortico-bulbare del lato offeso, venendo così ad essere pure esse distrutte, in modo che al bulbo vengono a mancare non solo le fibre del lato offeso, ma anche quella incrociate del lato sano.

Le seguenti figure schematiche che riprendo con alcune modificazioni dalla tesi di Haliprè dimostrano come possano avvenire tali fatti.

Nella prima (Fig. 1ª) è indicato nelle condizioni normali il decorso delle fibre principali che mettono in rapporto la parte corticale (*A*, *A'*) col bulbo (*B*, *B'*) sia direttamente per mezzo delle fibre cortico-bulbari, sia indirettamente coll'intermedio dei gangli cerebrali. Ambedue questi sistemi di fibre con un fascio si portano dal lato omologo del bulbo, mentre coll'altro si incrociano (*D*) per recarsi al lato opposto. Delle fibre cortico-ganglio-bulbari, e precisamente le ganglio bulbari, come è detto sopra, alcune subiscono un doppio incrociamento, prima nel corpo calloso (*C*), poi nella regione sopra ponto-bulbare (*D*) per andare al bulbo dallo stesso lato, mentre le altre si incrociano solo in questo ultimo distretto per recarsi dal lato opposto. Per semplicità di schema tutte le

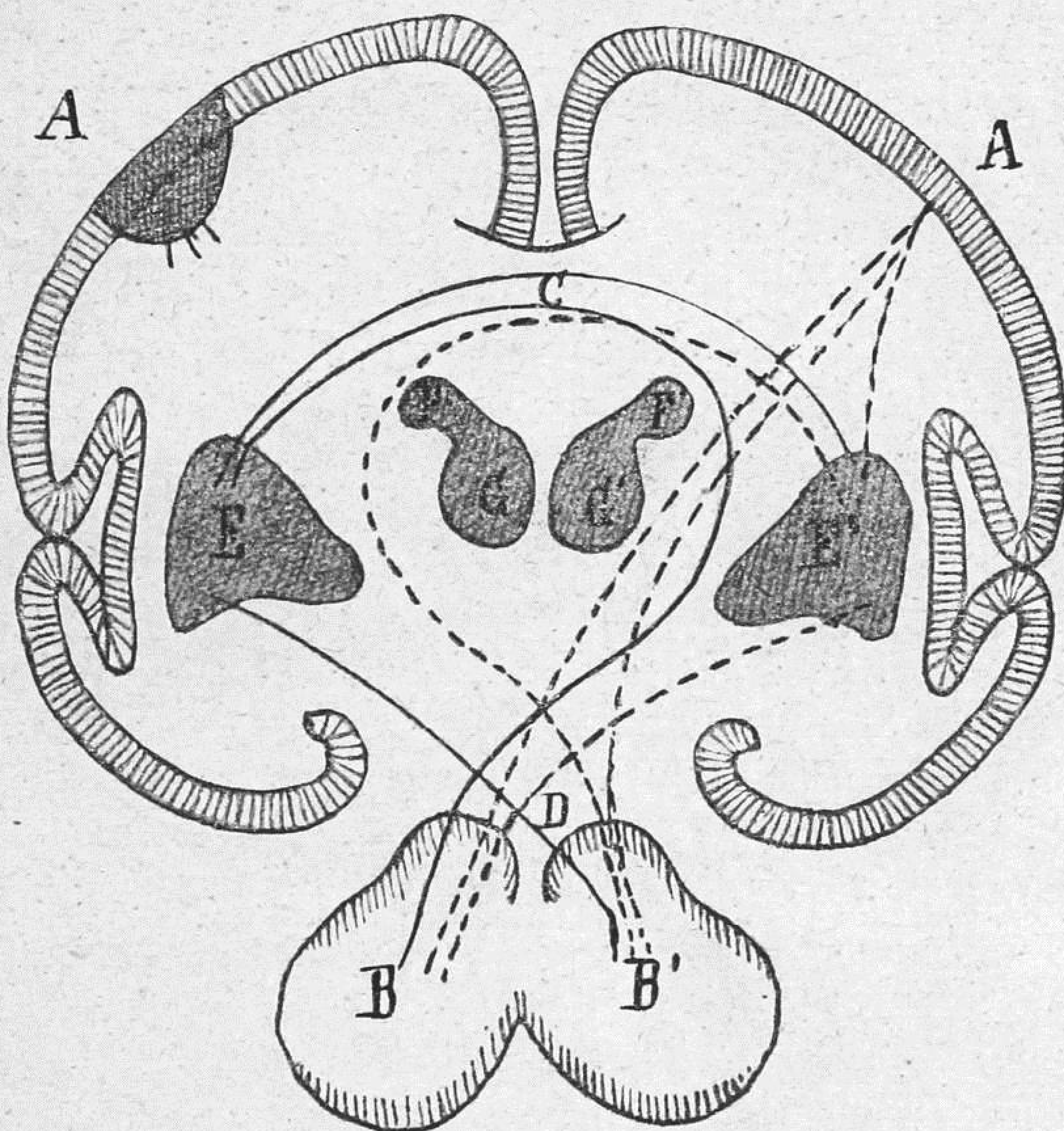


Fig. 2ª.

fibre sono fatte convergere verso il nucleo lenticolare (*E*, *E'*), senza tener conto del nucleo caudato (*F*, *F'*), e del talamo ottico (*G*, *G'*): si intende perciò che qui il nucleo lenticolare rappresenta tutti i nuclei grigi centrali, e ciò che si dice del nucleo lenticolare si intende detto del nucleo caudato, ecc. Deve inoltre supporsi che vi siano altresì altre vie di comunicazione tra un emisfero e l'altro, sia da un punto all'altro della corteccia (*A-A'*), sia dai nuclei gangliari di un lato a quelli dell'altro (*E-E'*), ecc., costituite da fibre che passano tutte per il corpo calloso. Restringendo la nostra considerazione soltanto alle fibre cortico-bulbari e cortico-ganglio-bulbari, vediamo che ogni lato del bulbo riceve 4 fasci di fibre di cui 2 provenienti dall'emisfero dallo stesso lato, 2 da quello del lato opposto. A prima vista dovrebbesi pensare che, avvenuta una lesione unilaterale,

il bulbo debba ricevere l'influsso cortico-gangliare solo per metà, ma in modo presso chè uniforme nei due lati. Invece se si tiene conto dell'incrocio delle fibre e dei rapporti che queste assumono, in specie con i gangli intermedii, avremo due eventualità:

1° la lesione unilaterale è limitata, ed allora, in ragione di queste fibre incrociantesi, la diminuzione dell'influsso cortico-gangliare sul bulbo sarà ancora meno sentita;

2° o la lesione sarà estesa, ed allora l'interruzione di questo influsso riguarderà non solo le fibre provenienti dal lato leso, ma anche quelle del lato sano.

Consideriamo infatti la prima eventualità, sia che la lesione unilaterale limitata riguardi la corteccia, sia che riguardi i gangli della base. Nel primo caso (Fig. 2ª)

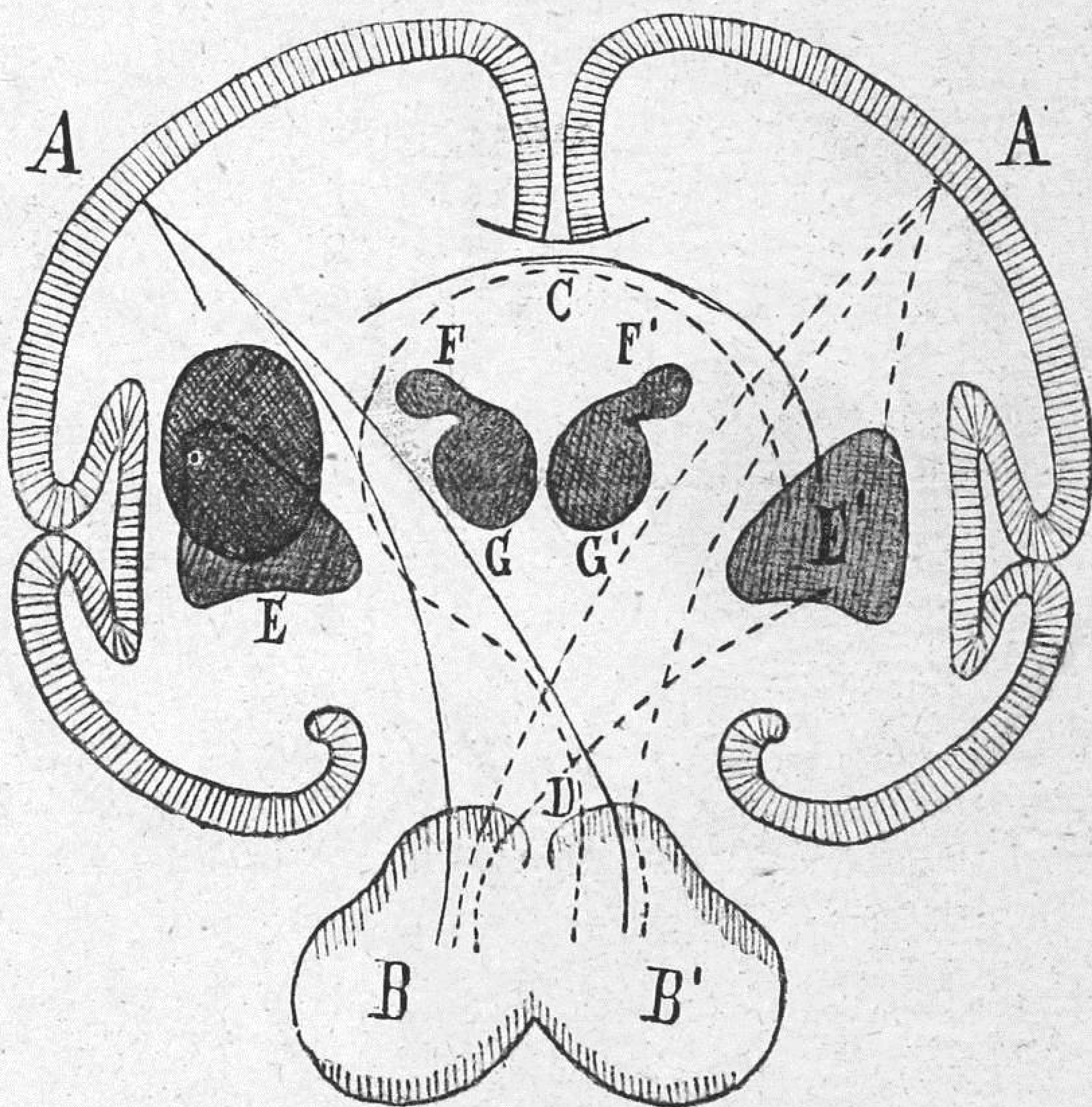


Fig. 3ª.

il bulbo riceverà non solo le fibre provenienti dal lato sano *A'* ed *E'*, ma ancora quelle che provengono dalla parte restata illesa dell'emisfero colpito (*E*) e precisamente dalla sua parte gangliare la quale agirà non solo col suo elemento cellulare proprio, ma anche per l'influsso che viene dal lato sano per le vie di comunicazione restate intatte (*E'*-*E* e forse anche *A'*-*E*): per conseguenza delle 8 vie afferenti, invece di riceverne 4 ne riceverà 6, ossia 3 per lato: faranno difetto solamente le fibre *A B* ed *A* B', ossia le cortico-bulbari dirette.

Nel secondo caso (Fig. 3ª) il risultato sarà identico; solo che i fasci mancanti di fibre saranno *E B* ed *E B'*, ed in tutti i modi il bulbo sarà sempre influenzato da 6 fasci di fibre, 3 per lato, più che sufficienti per mantenere presso a poco integra la sua funzionalità. Vale a dire che in questi casi la

lesione unilaterale non arrecherà la paralisi pseudo-bulbare, od al più questa sarà appena avvertita, transitoria.

Consideriamo invece il caso che si tratti di una lesione estesa, che comprenda vaste zone sia corticali, sia gangliari, con partecipazione della capsula interna dove passano non solo le fibre che vengono dallo stesso lato, ma anche quelle del lato opposto incrociantisi nel corpo calloso; ed allora si avranno le conseguenze esposte negli schemi rappresentati dalle Figure 4 e 5, in cui si vede che il bulbo, degli otto fasci di fibre, non ne riceve che tre, due dal lato offeso ed una dal lato opposto. Ora una diminuzione così notevole di influenza cortico-gangliare che da un lato è rappresentata dalla metà e dall'altro dai tre quarti non può a meno di non farne risentire le conseguenze con fatti di bulbo-

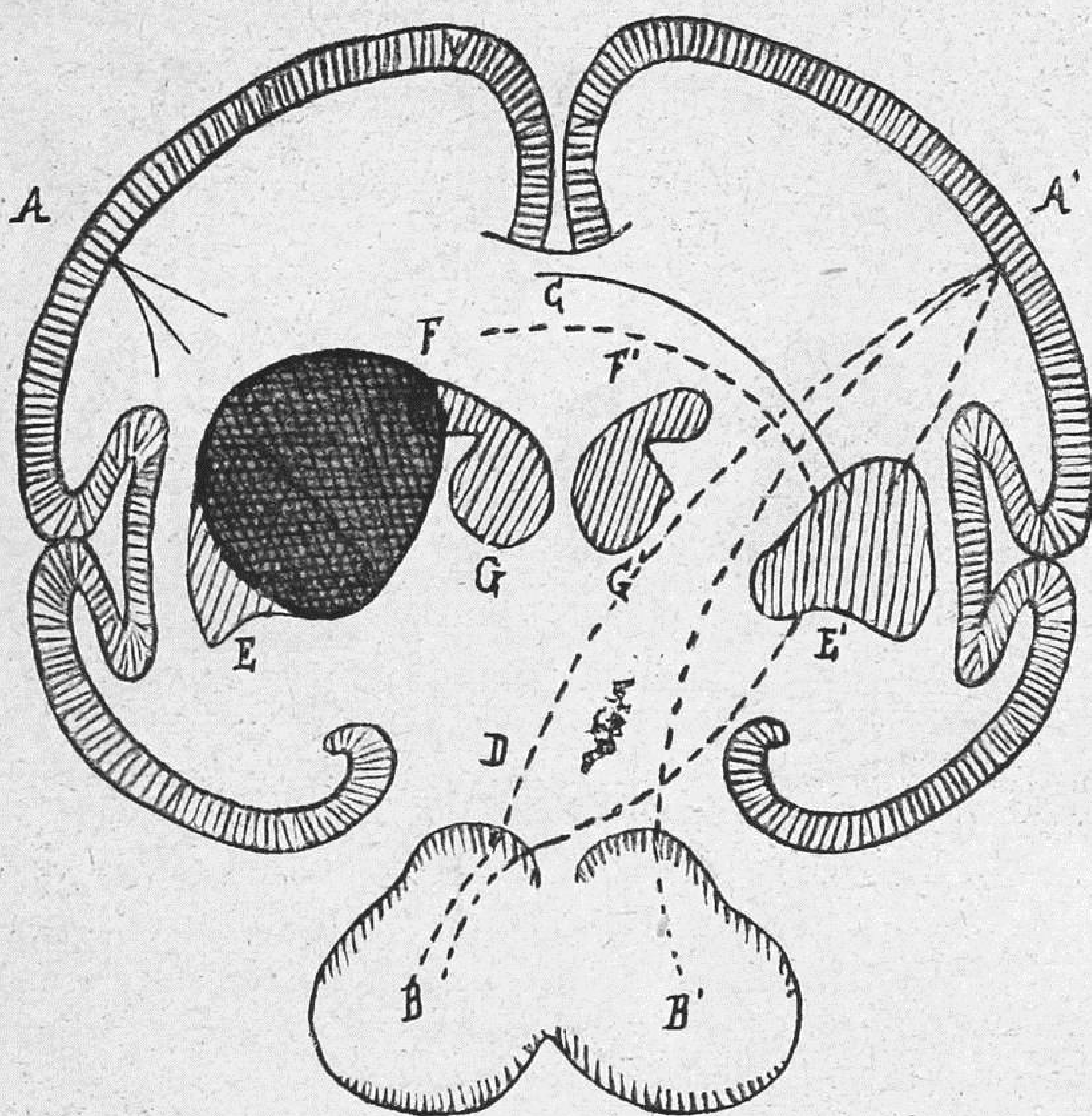


Fig. 4ª.

astenia marcata, in specie considerando che tale interruzione di influenza si fa in modo rapido e brusco, come accade in casi di emorragia, o di embolia, ecc.

Ora come dicemmo, tra gli 8 casi registrati nella letteratura di paralisi bulbare con lesione unilaterale, in alcuni si nota indicata precisamente questa estensione di processo distruttivo. P. es nel caso di Halipré si trovò una estesa degenerazione ateromatosa delle arterie con rammollimento a sinistra della parte più bassa delle circonvoluzioni frontale e parietale ascendente, e della seconda frontale, con emorragia distruttiva del talamo ottico invadente il ventricolo laterale. Nel caso di Songues ed Halipré vi era lesione corticale e sotto corticale nei lobi frontale, parietale ed occipitale sinistro, rammollimento parziale del talamo ottico e del nucleo caudato dello stesso lato con *atrofia del corpo*

calloso: in vita si era notata anco *ipoestesia del lato paralizzato*. Nel caso di Drummont vi era rammollimento della parte posteriore del nucleo caudato sinistro, della parte centrale della capsula interna e della porzione anteriore del talamo ottico. Nel caso di Kirchhoff un coagulo ostruiva la silviana di destra ed un esteso rammollimento si notava nel terzo anteriore del nucleo lenticolare, nell'antimuro, nella capsula esterna ed in tutta la profondità dell'insula. Negli altri casi non è specificata l'estensione e la profondità della lesione: Magnus parla di una cisti emorragica che aveva distrutto le due circonvoluzioni frontali: Nothnagel parla di rammollimento che occupava il segmento posteriore del nucleo lenticolare sinistro a tutta altezza con interessamento del ginocchio della capsula interna: Ross ha trovato una cavità cistica nel nucleo lenticolare sinistro

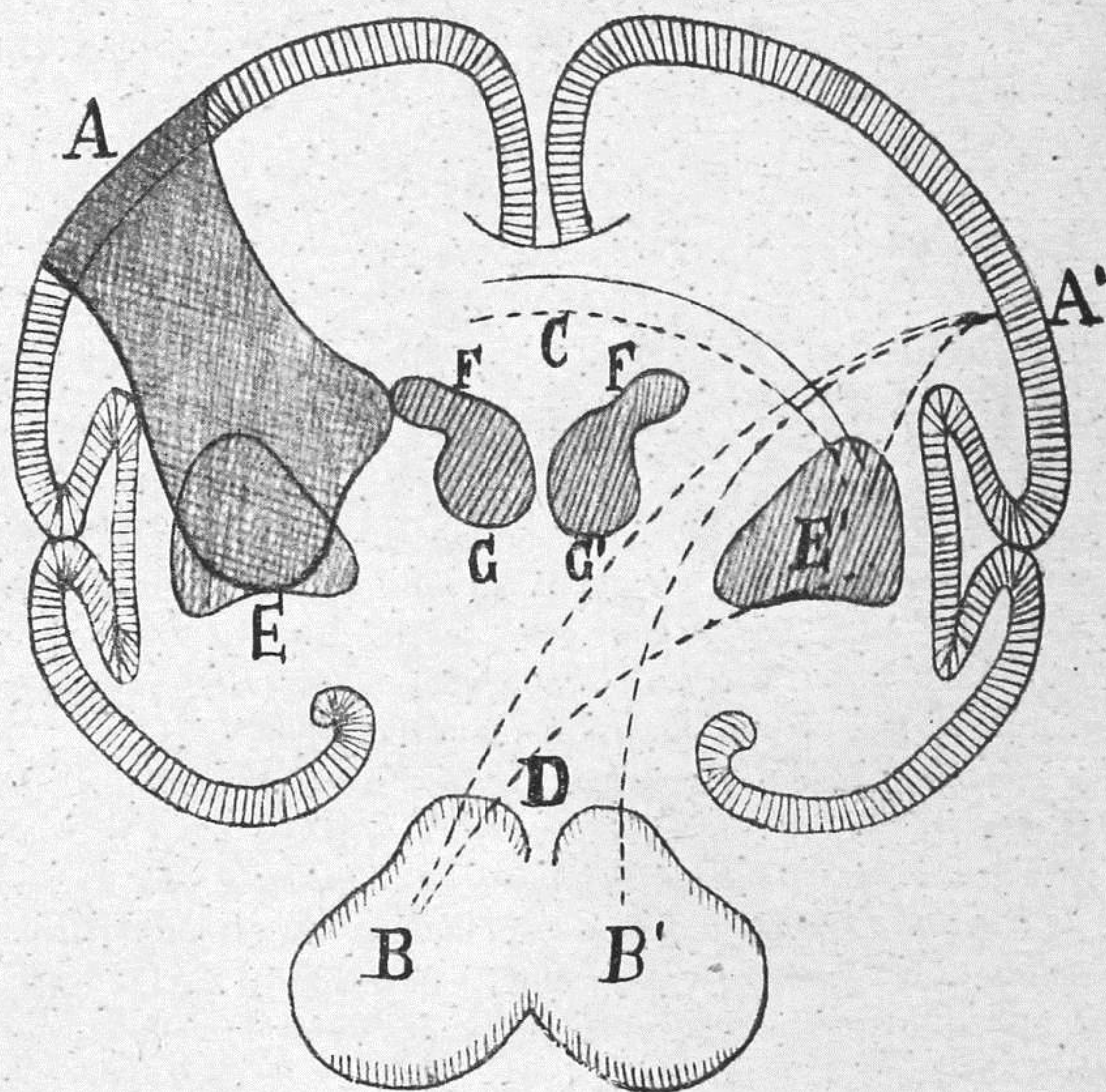


Fig. 5ª.

senza dire quale estensione avesse: Bamberger parla di rammollimento delle circonvoluzioni centrali sinistre, senza dire a quale grado di profondità si estendesse. Il caso da noi descritto si trova presso a poco nelle condizioni di quello di Kirchhoff, essendo che l'ostruzione della silviana deve aver prodotto una interruzione della funzionalità di tutti i distretti irrorati dai suoi rami, cominciando dai gangli della base (rami opto-lenticulo-striati) fino ad una vasta zona di sostanza corticale e sottocorticale (base della 3ª frontale, due terzi inf. della frontale ascendente, tre quarti inf della parietale ascendente, parietale inferiore o plica curva, 1ª e parte della 2ª temporale).

In questa zona sono compresi naturalmente i centri cortico-bulbari e ganglio-bulbari, non solo, ma anche le fibre di incrociamento provenienti dai centri corri-

spondenti dall'emisfero opposto. Per conseguenza il bulbo è restato privo non solo dell'influsso del lato leso ma altresì dell'influsso che gli perveniva dai fasci di fibre incrociate che venivano dal lato sano, realizzando la condizione espressa dagli schemi delle figure 4ª e 5ª.

Le conclusioni dunque che possono trarsi dal nostro caso, che è forse l'unico finora descritto nella patologia infantile, sono:

1° che è positivamente dimostrata la possibilità di una sindrome paralitica bulbare coll'integrità anatomica assoluta del bulbo;

2° che questa sindrome pseudo-bulbare può aversi altresì con lesioni unilaterali dei centri cortico-gangliari;

3° che per realizzare tale condizione patogenetica occorre che la lesione unilaterale sia estesa, anzi direi meglio profonda, in modo da distruggere non solo le vie dirette cortico-ganglio-bulbari, ma anche quelle che, provenienti dall'altro emisfero, vanno al bulbo dopo essersi incrociate nel corpo calloso, unendosi alle vie dirette anzidette.

BIBLIOGRAFIA.

1. ABADIE. *Un cas d'anartrie capsulaire avec autopsie.* Rev. neurol., 1898, 471.
2. BALLET. *Paralysie pseudobulbaire d'origine syphylitique.* Sem. méd., 1894, 21 nov.
3. BAMBERGER. *Ein Fall von Ernährung der linken vorderen Centralwirdung mit doppelseitriger Facialiskrampfen, Zungen, Gammenpezel und Kieferkrampfer und Pseudobulbärparalyse.* Jahrb. der Wien. Krankenanstalten, 1893.
4. BARLOW. *On a case of double hemiplegie with cereb. symmetrical lesions.* Brit. med. Journ., 1877, II, 103.
5. BECHTEREW. *Ueber die Function der Sehhügel bei Menschen und Thieren.* Virchow's Archiv, 1887. — *Unauffhaltsames Lachen und Weinen bei Hirnaffectionen.* Arch. f. Psych. u. Nervenkrank. XXVI, 3, 791. Neurolog. Centralblatt, XIII, 1894.
6. BECHTEREW u. OSTANKOW. *Ueber den Einfluss der Grosshirnrinde auf den Schluckacht und die Athmung.* Neurol. Centralbl., 1894.
7. BEAUNIS et BOUCHARD. *Nouveaux Eléments d'anatomie descriptive et d'Embryologie.* Paris, 1873.
8. BOUCHAUD. *Paralysie glosso-laryngée d'origine corticale.* Revue de méd. 1895, p. 482.
9. BOULAY. *Des pseudo-bulbaires.* Gaz. des Hôpitaux, 1891, p. 793.
10. BRAUER. *Ueber einen Fall von Pseudobulbärparalyse im Kindesalter.* Deut. Zeit. f. Neurol., 1897, IX.
11. BRISSAUD. *Leçons sur les maladies nerveuses.* Paris, 1895, 900. — *Le rire et le pleurer spasmodiques.* Rev. scient., 1894.
12. BROSSET. *Paralysie pseudobulbaire d'origine cerebelleuse.* Lyon méd., 1890.
13. CARDARELLI. *Paralisi bulbare acuta d'origine embolica.* Riforma med., 1895, n. 102.
14. CARVILLE et DURET. *Sur les fonctions des hemisphères cérébrales.* Arch. de Physiologie, 1875, p. 352–491.
15. CHARCOT et PITRES. *Nouvelle contribution à l'étude des localisations dans l'écorce des émisphères du cerveau.* Revue de médecine, 1879, p. 123.
15-A. CERVESATO. *Sopra una epidemia di paralisi spinale infantile.* Padova, 1896.

16. Comte. *Des paralysies pseudo bulbaires.* Th. de Paris, 1900.
17. Concetti. *L'insegnamento della pediatria in Roma*, 1896-1900. Rendic. II, pag. 237 e seg. Rendiconto III, pag. 358-375 e pag. 401.
17-A. Dejerine. *Cours de l'anatomie patologique du système nerveux.* 1889.
18. — *Contribution à l'étude de l'aphasie motrice sous-corticale et de la localisation cérébrale des centres laryngés.* Soc. de Biologie, 1891.
19. — *Des paralysies pseudobulbaires.* La Médecine moderne. Juillet, 1899.
20. — *Anatomie des centres nerveux.* Paris, 1895-1901.
21. Drummont. *Clin. and Pathol. illustr. of cerebr. lesions.* The Lancet, 1887, I, p. 12.
22. Duchenne. *Paralysie musculaire progressive de la langue, du voile du palais, et des levres.* Arch. de Médecine, 1860, IX-X.
23. Duret. *Sur la distribution des artères nourricières du bulbe rachidien.* Arch. de Physiologie, 1873, p. 97.
24. Eisenlohr. *Neuropatologische Beobachtungen. Leucoemia lienalis limphatica et medullaris mit multipler Gehirnverlähmungen.* Virchow's Arch., 1878, Bd. 73.
25. — *Zwei Fälle f. bulbär. Abscess.* Deut. mediz. Woch., 1892, p. 111.
26. Erb. *Ueber heredit. spastische Spinalparalyse.* Deut. Zeit. f. Nervenheilk., 1894, VI, 1 e 2.
27. Feer. *Ueber angeboren spastische Gliederstarre.* Jahrb. f. Kinderheilk., 1890, Bd. 31, pag. 274.
28. Ferrier. *Les fonctions du cerveau*, p. 335.
29. Fischl R. *Ueber septische Infection des Saüglings mit gastro-intest. resp. pulmon. Symptomen.* Prag, Zeit. f. Heilk., 1894, XV, p. 10-18.
30. Galavielle. *Des paralysies pseudobulbaires d'origine cérébrale.* Th. de Montpellier, 1893
31. Ganghofner. *Ueber cerebral. spast. Lähmungen in Kindesalter.* Jahrb. f. Kinderheilk.. 1895, 40, 2 e 3.
32. Ganghofner. *Weitere Mittheilungen über cerebrale spastische Lähmungen in Kindesalter.* Zeit. f. Heilk., 1896, XVIII Bd.
33. Geoffroy. *Paralysie bulbaire apoplectiforme.* Gaz. méd. de Paris, 1872, p. 25.
34. Gierlich. *Ueber secundäre Degenerat. bei cerebral. Kinderlähmung.* Arch. f. Psych., 1892, XXIII, 201.
35. Goldstein. *Contributiuni la studiul Paralisiei Pseudo-bulbare.* Bucuresci, 1901.
36. Gowers. *Manuale delle malattie del sistema nervoso*, 1894–95.
37. Guizzetti e Ugolotti. *Per l'anatomia patologica della paralisi pseudobulbare.* Assoc. med. chir. di Parma, 6 sett. 1901. Rif. med., 1901, 4 ottobre, IV, p. 43.
38. Hahn. *Ueber Pseudobulbärparalyse.* Th. de Breslau, 1880.
39. Haliprè. *La paralysie pseudobulbaire d'origine cérébrale.* Paris, 1894.
40. Hallopau. *Paralysies bulbaires.* Th. d'aggrégation. Paris, 1875.
41. Hoche. *Beiträge zur Anatomie der Piramidenbahn*, ecc. Arch. f. Psychiatrie, 1898.
42. Horsley e Schaefer. *A Record of Experiments upon the fonctions of the cerebr. cortex.* Philosoph. Trans. of the R. Soc. of London, 1888, vol. 179, p. 1–45.
43. Huguenin. *Ueber der cerebr. Lähm. der Nervus facialis.* Corresp.blatt f. Schweiz. Aerzte, 1872, 138.
44. Ivenicke. *Zur Physiol. des Grosshirnrinde.* Centralblatt f. klin. Med., 1883, 177.
45. Joffroy. *Sur un cas de paralysie labio-glossolaryngée en forme apopleptique d'origine bulbaire.* Gaz. Méd. de Paris, 1872, n. 41-46, p. 494.
46. Kirchhoff. *Cerebral glosso-pharingo-labial Paralyse mit einseitigen Hend.* Arch. f. Psychiatr., 1881, XI, 132.
47. König. *Ueber die bei der cerebralen Kinderlähmungen zu beobactenden Formen von pseudobulbär.* Neurol. Centralbl., 1895, p. 800.
48. Lannois. *Y a-t-il un centre cortical laryngé?* Rev. de Médecine, 1885, 692-701.
49. Lépine. *Du trismus d'origine cérébrale.* Rev. de Médec., 1882, p. 844.
50. — *Note sur la paralysie glosso-labiée cérébrale en forme pseudo-bulbaire.* Rev. mens. de Médec. et Chir., 1877, n. 12.

51. Lérèche. *Étude sur la paralysie glosso-labiée cérébrale en forme pseudo-bulbaire.* Th. de Paris, 1890.
52. Limbeck. *Zur Kenntniss der Encephalitis congenita.* Prag. Zeit. f. Heilk., 1886, VII, 2-3.
53. Long. *Les voies centrales de la sensibilité générale.* Th. de Paris, 1899.
54. Luneau. *Paralysie bulbaire apopleptique.* Soc. de Biologie, 1864.
55. Magnus. *Fall von Aufhebung des Willerseinflusses auf einige Hinnerven.* Muller 's Archiv, 1837, p. 258.
56. Marinesco. *De l'origine du facial supérieur.* Revue Neurologique, 1898.
57. — *Paralisie pseudo-bulbarà.* Romània medicalà, 1899, p. 393.
57-A. Medin. *Epid. Optraeden of infant paralyse.* Hygiea, 1900, IX.
58. Munzer. *Ein Beitrag zu Lehere der Pseudo-bulbärparalyse.* Prag. med. Woch., 1890.
59. Nothnagel. *Experim. Untersuch. u. die Functionen des Gehirnes.* Virchow 's Arch. f. pathol. Anat., 1873-74.
60. — *Traité clinique de diagnostic des maladies de l'encéphale.*
61. Oppenheim. *Uber Microgyrie und die infantile Form des cerebral. Glosso-pharyngo-labial Paralysie.* Neurol. Centralbl., 1895, 3.
62. — *Infantile Forme der Pseudobulbärparalyse.* Lehrb. der Nervenkrankheit., Berlin, 1898, p. 713.
63. Oppenheim u. Siemerling. *Mittheil. ü. pseudo-bulbär Paralyse.* Berlin. klin. Woch. 1886, 791.
64. — *Die pseudobulbärparalyse.* Charité-Annalen, 1887, XII, p. 364-395.
65. Parhon si Goldstein. *Contributiunì la studiul paralisiei pseudo-bulbare.* Spitalul, 1900.
66. Parhon et Lavre. *Cancer de la face. Lésions secondaires dans le noyau du facial,* ecc. Roumanie Médicale, 1900, 1 e 2.
67. Pitres. *Rapport sur la question des aphasies.* Congr. Français de Médic. Interne, Lyon, 1894.
68. Raymond. *Leçons sur les maladies du système nerveux.* Paris, 1896, p. 436-457.
69. Rosenthal. *Beiträge zur Kenntniss der motorischen Rindcentren des Menschenhirnes.* Wien. med. Presse, 1878.
70. Ross. *Labio-glosso-pharyng. paralyse of cerebr. origine.* The Brain, Juli 1882, p. 150.
71. Sachs. *Die Hirnlähmungen der Kinder.* Sammlung. klin. Vortr. 46-47, p. 451.
72. Schlesinger. *Pseudo-bulbär-paral. d'origine syphilit.* Wien. med. Presse, 1894, n. 24.
73. Senator. *Apopleckt. Bulbärparalyse mit wechselstand Empfindungslähmung.* Arch. f. Psych., Bd. XI.
74. — *Acute Bulbärlähmung. durch Blutung in der Medulla oblongata.* Charité-Annalen 1891 p. 296.
75. Simerka. *Sur le degré de fréquence des paralysies laryngées chez les hémiplegiques.* Rev. neurol., 1896.
76. Simonini R. *La paralisi nel decorso della pertosse.* Rif. Medica, 1891, n. 261-262.
77. Sougues et Haliprè. *La paralysie pseudobulbaire d'origine cérébrale.* Paris, 1894.
78. Trousseau. *Paralysie labio-glosso-laryngée.* Clin. de l'Hôtel-Dieu, 1877, pag. 350.
79. Van Gehuchten. *Recherches sur l'origine réelle des nerfs cranieux.* Journ. de Neurologie, 1898.
80. — *Anatomie du systéme nerveux de l'homme.* Louvain, 1900.
81. Vassal. *Étude critique sur les affections spasmo-paralytiques infantiles.* Paris, 1894.
82. Zahn. *Pseudoparalyse bulbaire infantile.* Munch. med. Woch. 1901, 42-43.

II.

Istituto di Medicina interna della R. Università di Messina

Tumore del lobo cerebellare destro con compressione e spostamento del bulbo

Studio clinico e istologico del prof. U. GABBI e del dott. R. CARACCIOLO.

La natura morbosa nel compiere il suo cammino, oltre all'imprimere agli organi colpiti le più diverse alterazioni, determina talvolta in essi tali e così singolari e variati rapporti, da generare sindromi insolite, di difficile interpretazione e spesso assai interessanti. I quadri clinici che ne risultano hanno in sè stessi, o possono presentare, grande importanza sia dal punto di vista pratico della diagnosi, che da quello scientifico dello studio della funzione degli organi desunta in base ai suoi deviamenti; importanza per lo meno pari a quella dell'esperimento in *corpore vili*. Invero, allorquando il fisiologo cerca di riconoscere la funzione di un viscere dagli effetti che seguono alla sua ablazione dall'organismo, compie il massimo sforzo e deriva un insieme di conoscenze che hanno un' assoluta importanza solo per l'animale sottoposto ad esperimento e per l'ordine al quale appartiene. Quanto più esso per la sua complessità morfologica è vicino alla specie umana, e tanto maggior valore acquistano i dati sperimentali, perchè più logicamente utilizzabili all'interpretazione delle funzioni degli stessi organi negli esseri dove l'esperimento è inaccessibile. Però l'applicabilità dei risultati varia anche a seconda dell'apparato o dell'organo sul quale si espleta l'esperimento a beneficio del vero. Vi è, ad esempio, grande affinità morfologica e funzionale tra gli apparati del respiro e del circolo del cane e dell'uomo; ma quanto non è mai notevole la differenza tra i loro cervelli? Si potrebbero quindi a filo di logica applicare senza restrizioni i risultati di esperimenti fatti sul cervello del cane, per interpretare le complesse ed intricate funzioni di quello umano, nella stessa guisa come si applicano i risultati delle indagini fatte sugli apparati del circolo o del respiro, per chiarire punti oscuri della patologia del cuore o dei polmoni? No, di certo. Ne è prova il fatto che i fisiologi utilizzano oggi assai più la scimmia che in passato non facessero. Con ciò non intendiamo, si badi bene, menomare nemmeno d'un attimo la grande importanza della « Fisiologia del cane » per comprendere la « Fisiologia e Patologia dell'uomo ». Solo affermiamo che occorre esser misurati e prudenti nel « *manovrare il risultato dell'esperimento* ». E questa

misura, e questa prudenza vengono, ripetiamo, non solo imposte dalla distanza che passa tra l'organizzazione dell'animale sul quale si esperimenta e l'uomo, ma anche e sopratutto dal grado di funzionalità evolutiva raggiunta dal viscere sul quale il Fisiologo pratica le sue indagini. Egli, non v'ha dubbio, ricava da esse nozioni, il più spesso, certe ed immutabili sulle funzioni degli organi e giustifica coi suoi risultati, col contenuto della sua scienza, il principio supremo che la « Fisiologia è il fondamento della Medicina ». Per noi studiosi dell'uomo infermo, i suoi dati, le sue leggi sono un obbligato e prezioso punto di *rèpere* per comprendere, almeno fino ad un certo punto, le alterazioni funzionali degli organi, che non hanno sinora svelato in pieno il meccanismo della loro normale attività. Ma ancora ve ne hanno che per quanto inseguiti coi mezzi più fini di ricerca scientifica e di tecnica sperimentale, lasciano in tutto od in parte inafferrabile il loro significato funzionale. È appunto in questi casi principalmente, che la indagine clinica, corredata dal reperto anatomo-patologico ed istologico, reso fortissimo dai continui perfezionamenti della tecnica, ha, o può avere, il valore dell'esperimento *in corpore vili!*

Chi può negare che per tal modo dalla Clinica si sia riversata immensa luce di verità sulla Fisiologia? I primi e più sicuri documenti della dottrina delle localizzazioni cerebrali li ha dati la Clinica, la madre putativa di tutte le scienze dello scibile medico! Un caso di lesione circoscritta del cervello umano, immune da qualsiasi complicazione, se ben raccolto e documentato può avere una duplice importanza: contribuire all'assetto definitivo di una forma nosografica; confermare i dati dell'esperimento o completarne i postulati in merito a funzioni di organi non ancora ben chiarite. Invero è col metodo anatomo-clinico che si è scoperta o presunta la funzione delle varie parti del cervello umano, e che si è eretto l'imponente edificio della Patologia e Clinica del sistema nervoso, e tutto questo immane lavorìo di analisi e di sintesi potè compiersi senza l'aiuto dell'esperimento (1).

Nessuno può negare che la natura morbosa modifica, attenua od abolisce l'attività funzionale di un organo con procedimenti che il fisiologo ed il patologo sperimentatore sono spesso incapaci di riprodurre. Il quadro clinico che risulta dalle alterazioni di uno o più organi, o di qual-

---

(1) Perciò non possiamo interamente convenire col Lustig là dove, nell'introduzione del suo ottimo *Trattato di Patologia Generale*, scrive « che occorre il più spesso, o quasi sempre od unicamente l'esperimento per comprendere interamente la natura intima di un dato disturbo della vita fisiologica, per stabilirne il *decorso* e la *durata* e per rilevare il nesso causale tra le alterazioni di forma degli elementi ed il disturbo funzionale medesimo ». Nè coll'Ughetti quando afferma: « che la maggior parte dei problemi Clinici non può venire risolta nella Clinica, bensì nel laboratorio del Patologo ».

cuna delle loro parti, è assai di rado eguale a sè stesso: la quantità e la qualità della lesione morbosa variano, saremmo per dire, all'infinito. Il patologo non potrà che in rarissimi casi riprodurre la *qualità* dell'alterazione morbosa, che è quella che tanto contribuisce alla fisionomia del quadro clinico. Le lesioni necessarie, anzi inevitabili, dell'esperimento poi anche nelle parti sulle quali non è diretta la indagine, possono aggiungere qualcosa al quadro e renderne meno limpida la visione! Ma anche a prescindere da ciò e, per la fisiologia sperimentale del cervello, lo dobbiamo in omaggio alle chiare dimostrazioni ed alle acute disquisizioni dell'illustre Fisiologo di Roma, e prescindendo ancora dalla possibilità dello stabilirsi di compensi funzionali, egli è certo che quando una determinata lesione si circoscrive nettamente e puramente in una parte del cervello, la forza dimostrativa del caso clinico supera al certo quella di qualsiasi esperimento, e ciò per due ragioni ineccepibili: la prima, che è dell'uomo che si tratta; la seconda, che mancano i fenomeni di vicinanza. Dal punto di vista della « determinazione della funzione » o del « suo meccanismo generatore » il caso clinico e l'esperimento hanno quasi eguale efficacia dimostrativa. Ed è così che la Clinica contribuisce all'edificio della scienza. Ma una speciale importanza nei riguardi della diagnosi e della terapia — le più alte finalità e la ragion d'essere dell'arte nostra — la assumono i casi clinici, per la grande varietà dei complessi sintomatici che può creare la lesione morbosa a seconda della sua qualità o natura, della sua maggiore o minore rapidità di evoluzione e del modo personale di reagire di colui che ne è colpito. Sotto tale ultimo riguardo non v'ha dubbio che questo ha non poca importanza nel determinare quella che si potrebbe chiamare « la *personalizzazione clinica* » di ogni singolo caso.

Come ha scritto Murri il *reagente* può rispondere in maniera non sempre eguale ad identico *agente*. In taluni soggetti il modo personale di reagire del sistema nervoso imprime ai sintomi una speciale vivacità, un più preciso rilievo; in altri, al contrario, una sintomatologia meno saliente ed espressiva, ma però identica nella parte fondamentale. È questo, bisogna convenirne, che devesi tener presente nella valutazione del caso clinico a scopo scientifico, cioè quando si voglia con esso o confortare i risultati dell'indagine sperimentale, o stabilire le leggi della Patologia e della Clinica. L'opera di selezione dev'essere rigorosissima, perchè le deduzioni siano scientifiche. L' osservazione clinica perciò e l'esperimento in *corpore vili* sono due procedimenti che debbono svolgere fraternamente la loro funzione nella ricerca e solidificazione del vero, e non con biasimabili antagonismi di superiorità. I conflitti su questo punto un solo risultato positivo danno: il ritardo nella conoscenza della verità scientifica!

Queste considerazioni credemmo necessario di premettere alla illustrazione di un caso clinico di tumore del cervelletto, importante sia dal punto di vista fisiologico, perchè si vedrà che i sintomi collimano quasi per intero coi deviamenti funzionali trovati da Luciani colle mutilazioni del cervelletto, quanto da quello clinico perchè la classica sindrome, si complicò, in ultimo, con interessanti fenomeni prodotti da una lesione meccanica ed anatomica del bulbo, secondaria all'affezione cerebellare e della quale, coll'aiuto del reperto anatomo-patologico, potremo tracciare il processo nosogenico e stabilirne i fondamenti diagnostici. Su di essa, che costituisce una parte molto interessante del caso clinico, ci intratterremo nell'ultima parte del nostro lavoro.

Ecco intanto la storia clinica:

M... S... d'ignoti, di anni 26, bracciante, dimorante a Limina (Messina), destrimane.

Non ha sofferto gli esantemi della prima età, che dice d'aver passato in buona salute. All'età di 12 anni sofferse di una malattia caratterizzata da febbre e cefalea e che durò qualche tempo. Non venne mai colpito da infezione malarica. Afferma di non aver mai sofferto di malattie veneree e sifilitiche, nè di aver mai abusato di alcoolici.

Nei primi di settembre del 1899 venne colpito da forte febbre, cefalea e dolori che dalla parte inferiore del tronco si diffondevano alle gambe e che si esacerbavano specialmente nella notte tanto da farlo gridare: quest'affezione durò pochi giorni. I dolori però, meno forti, apparivano ad intermittenza, ma poi si dileguarono completamente.

Nel gennaio 1900 apparvero i primi segni della presente malattia. Cominciò a provare cefalea e vertigine: quest'ultima lo sorprendeva frequentemente sia nel cammino come nel riposo; la prima non era molto intensa ed a sede indeterminata. Entrambi questi disturbi crebbero gradatamente e quasi parallelamente: la cefalea si fece continua, a sede prevalentemente occipitale e con risalti specie nelle ore vespero-notturne; la vertigine veniva per ogni più lieve movimento ed era così molesta e pericolosa da costringere l'infermo nel letto, togliendolo quindi da qualsiasi occupazione. Col rendersi quest'ultima più frequente e molesta anche il cammino si fece incerto e barcollante, e fu pur questa un'altra causa per cui l'infermo si decise ad un'immobilità quasi assoluta. Verso la fine di marzo agli accennati disturbi si aggiunse il vomito che si produceva o dopo aver mangiato, o quando più intensa lo molestava la cefalea. Era preceduto, al dir dell'infermo, da una notevole salivazione. Col vomito talvolta emise qualche ascaride. All'incirca verso questo tempo egli cominciò a perdere l'appetito: la lingua si inaridiva facilmente ed egli sen-

tiva frequente il bisogno di umettarla. Non avvertiva più bene come prima, i sapori delle bevande e degli alimenti.

Le funzioni intestinali dapprima quotidiane si fecero irregolari, tanto che ai primi di giugno era divenuto molto stitico. Proprio verso questo periodo di tempo cominciò a notare un indebolimento lieve ma progressivo della vista, ed una strana difficoltà nel parlare. Mentre questi nuovi disturbi si andavano palesando, quelli iniziali andavano peggiorando tanto da rendergli assai dolorosa l'esistenza: la cefalea violenta, la vertigine intensa, l'incesso barcollante, la debolezza negli arti inferiori notevole. Alle volte mentre tentava di fare qualche passo gli sembrava di sentirsi spinto irresistibilmente a prendere una direzione diversa da quella da lui voluta.

Aggravandosi progressivamente il suo stato egli venne accolto nella clinica ospedaliera il 12 giugno 1900 e dopo qualche giorno fu raccolto il seguente:

Stato presente. — Uomo di statura media, di costituzione scheletrica discretamente robusta, con nutrizione alquanto scaduta, con mucose visibili un po' scolorite e con pelle di colorito tendente al bruno, sollevabile in larghe pieghe e poco elastica. Il polso piuttosto lento nei primi momenti del suo ingresso all'ospedale (60 al minuto primo) si è poi fatto un po' frequente (80): appare un po' debole, ma regolare.

Le respirazioni appariscono irregolari per ampiezza e successione: a talune che sono superficiali e brevi, ne succedono altre profonde e con espirazione sensibile e prolungata. La temperatura, salvo lievi risalti non legati a fatti appariscenti, presenta un decorso regolare.

L'infermo giace in letto in posizione laterale sinistra, con grande prevalenza. Quando lo si invita a piegarsi sul fianco opposto od a mettersi a sedere sul letto compie i movimenti con lentezza ma con regolarità: è in tali manovre che fa talvolta capolino una lieve vertigine.

Capo. — Subbiettivamente l'infermo accusa i seguenti disturbi: *cefalea* quasi continua che si accentua specialmente nelle prime ore del mattino o della sera, e che è a prevalenza localizzata nella metà destra della regione occipitale: di qui nei periodi del parossismo si estende verso l'alto prevalendo però sempre a destra. Il dolore, sulle prime gravativo, presenta ora carattere lancinante o trafiggente accompagnato ad una sensazione strana che l'infermo descrive come una specie di « attorcigliamento del capo »: *vertigine* che si produce principalmente in occasione di movimenti, specie quando volge il capo a destra, o quando nell'atto del camminare tenta di voltare la testa all'indietro. Colla cefalea e colla vertigine si associa il *vomito*, il più spesso a stomaco vuoto o quando più intensa è la cefalea.

L'intelligenza si mantiene lucidissima: ricorda i particolari della sua

malattia ed è dotato di un certo senso critico. Passa le notti insonni a causa della cefalea. Mai attacchi convulsivi: solo una volta una lieve lipotimia.

Cranio a tipo brachicefalo con lieve prognatismo, leggermente asimmetrico con fronte piccola e regioni temporali depresse. Le ossa non presentano sporgenze o depressioni: le suture non sono rilevate. La percussione su di esse eccita dolorabilità solo in corrispondenza della regione occipitale. Il cuoio capelluto si presenta coperto da folti capelli castanoscuri: in corrispondenza della parte alta della regione frontale si riscontrano due antiche cicatrici lineari ad andamento curvilineo con leggera depressione ossea. La motilità e sensibilità del cuoio capelluto sono integre. Il punto sott'occipitale destro un po' dolente.

Faccia leggermente asimmetrica: la fisionomia è atteggiata all'espressione di sofferenza e tradisce un leggero grado di emaciazione. Fronte bassa e sporgente; arcate sopraciliari marcate. Invitando l'infermo a mostrare i denti le rughe della faccia si designano più nettamente a destra, nel mentre che la fisonomia assume un'espressione che lontanamente ricorda quella del riso sardonico. Identico risultato si ottiene invitando l'infermo a ridere. L'infermo può gonfiare le gote senza lasciar sfuggire aria dagli angoli boccali e può fischiare con facilità. In questi vari atteggiamenti i muscoli del viso non presentano alcun tremore, nè contrazioni fascicolari o spasmi. La bocca è larga, le labbra umide; la lingua larga, grossa, umida, sporca, viene emessa con facilità e s'è tenuta per qualche tempo fuori dei denti mostra qualche piccola e fugace contrazione fibrillare: i suoi movimenti di lateralità, sollevamento, abbassamento e retrazione sono normali. La parola viene emessa con timbro uniforme e con un certo stento. Si nota una certa tendenza a scambiare l'*a* per l'*e*. Ripete le parole e frasi che gli si dicono, ma con qualche stento. Non si nota alcun accenno allo scandimento.

All'esame delle gengive e delle fauci non si rivela alcun fatto degno di rilievo. Nessun disturbo nella masticazione che però si compie con molta lentezza. La deglutizione qualche volta difficile: v'è rigurgito di liquido per le narici.

Riflesso faringeo completamente abolito: il masseterino esagerato.

Sensi specifici. Gusto. — I sapori fondamentali: dolce, amaro, salato, acido, sono normalmente percepiti su tutta la lingua.

Odorato. — I vari odori vengono pure normalmente e prontamente percepiti.

Udito:

Diapason al vertice — non lateralizzato.

Esperimento di Binne — positivo ad ambo gli orecchi.

Acumetro di Politzer — normale.

Fischietto di Galton — sentito da ambo gli orecchi.

Esame otoscopico — negativo.

Vista. — I bulbi oculari stanno cacciati profondamente nella cavità orbitaria: in posizione di riposo non presentano deviazione degli assi ottici. I movimenti bulbari sono completi e sinergici. Quando si inviti l'infermo a guardare lateralmente si constata un nistagmo abbastanza pronunziato. Le pupille sono miotiche: la sinistra è più ampia della destra. Esse reagiscono agli stimoli luminosi, non ai dolorifici; normale il potere di accomodazione. La visione dei colori può dirsi inalterata.

Il V all'OD = 2/3; all'OS = 2/3.

All'esame oftalmoscopico: margini papillari poco netti ed in alcuni tratti della loro circonferenza confusi addirittura col rimanente del fondo oculare. Vasi, venosi specialmente, alquanto dilatati e tortuosi; non esistono essudati peripapillari; la papilla non si rileva dal fondo oculare. Non esiste quindi ancora una vera papillite da tumore cerebrale.

Motilità. — Il capo può compiere tutti i suoi movimenti con ampiezza fisiologica, ma con rapidità minore della massima normale; non intervengono nè contratture, nè tremori. Il potere motorio tanto degli arti di destra che di sinistra può dirsi conservato per quanto riguarda la estensione dei movimenti, però la rapidità dei medesimi è assai ridotta, come è notevolmente ridotta la forza muscolare. Facendo compiere alcuni movimenti di precisione, quale ad esempio quello di portare alle labbra un bicchiere perfettamente ricolmo l'infermo raggiunge l'intento quasi come in condizioni normali. Si deve aggiungere che il malato nel portare il bicchiere alla bocca compie il più breve tragitto e non presenta alcuna oscillazione.

La forza sviluppata dalla contrazione della mano destra è ridotta a pochi chilogrammi; così quella della mano sinistra. La gamba destra vien sollevata dal piano del letto per 1 minuto e 40″; la sinistra per 1 minuto primo e 50″. Stando nel letto, ad occhi bendati, può compiere con discreta rapidità un movimento alterno di abbassamento e sollevamento degli arti.

Ecco ora le varie circonferenze degli arti:

Circonferenza	del braccio	destro	a metà decorso . .	Cm.	23.00
Id.	id.	sinistro	id. . .	»	23.00
Id.	dell'avambraccio	destro	id. . .	»	18. 2
Id.	id.	sinistro	id. . .	»	18.00
Id.	della coscia	destra	id. . .	»	37.00
Id.	id.	sinistra	id. . .	»	36.20
Id.	della gamba	destra	id. . .	»	28.80
Id.	id.	sinistra	id. . .	»	28.20

Le masse muscolari tanto delle braccia che delle gambe offrono una discreta diminuzione di tonicità: i muscoli della gamba destra (gemelli) specialmente sono flaccidi e presentano qualche fugace contrazione fibrillare. I muscoli sono indolenti alla pressione: la loro eccitabilità meccanica notevolmente diminuita.

Il *senso muscolare* variamente saggiato si mostra perfettamente normale.

Sensibilità generale:

a) Tattile. — Vien percepito abbastanza prontamente il più lieve toccamento della cute, in qualunque punto della superficie del corpo; il soffio leggiero meno prontamente e sicuramente. L'infermo nello indicare col dito il punto toccato commette errori nei limiti fisiologici e vi arriva senza notevole incertezza.

b) Dolorifica. — Integra. L'impressione della puntura di uno spillo viene percepita senza ritardo, nella sua sede e con intensità giusta.

c) Termica. — È perfettamente conservata ovunque.

d) Barica. — Normale.

Stato dei riflessi:

a) superficiali — l'epigastrico, l'addominale, lo scrotale normali; forse il primo un po' esagerato. Il riflesso plantare normale a sinistra; abolito a destra;

b) tendinei — il bicipitale, radiale e cubitale sono piuttosto esagerati. Il riflesso patellare è normale; quello del tendine di Achille assente. Non si provoca il clono del piede.

c) Riflessi profondi:

1) *Vescicale:* — è conservato, ma la validità del getto non ci venne dato di apprezzarla.

2) *Rettale:* — vi è grave stitichezza nell'infermo cosicchè si è costretti a ricorrere spesso all'uso di purganti energici.

3) *Genitale:* — abolito da un mese; vi è perdita notturna di sperma.

Fenomeni vaso-motori. — Strisciando col manico di un martello da percussione si produce rapidamente una stria rossa a contorni sfumati che si mantiene per qualche tempo. Non si osservano negli arti inferiori marezzature, nè sulla faccia si hanno vampate di caldo o di formicolìo, o fatti obbiettivi che accennino a disturbi vaso-motori.

Nervi periferici. — La pressione sui principali tronchi nervosi riesce perfettamente indolora.

Colonna vertebrale. — Presenta normale andamento e normali curvature. Tanto alla pressione energica sulle apofisi, come con urti metodicamente impressi sulle varie regioni non si provoca alcuna sofferenza. Il passaggio di una bottiglia d'acqua calda, o d'un pezzetto di ghiaccio non provoca sofferenze.

Deambulazione. — L'infermo può scendere spontaneamente dal letto e mettersi in posizione eretta tenendo i piedi alquanto divaricati come per allargare la sua base d'impianto.

Invitato a camminare seguendo una linea retta non vi riesce, presentando invece una irresistibile tendenza a deviare verso sinistra. L'infermo strascica ambo i piedi sul terreno e specie il sinistro, ed anche quando lo si invita a sollevarli egli non riesce nello intento che per pochi passi e con notevole sforzo. Invitato a voltarsi rapidamente verso destra dopo che ha percorso un certo tratto di corsìa, può compiere tale movimento però con incertezza e stento; non gli riesce affatto di voltare a sinistra e solo lo può se appoggiato a persona. Ugualmente può ruotare attorno a sè stesso se il movimento è diretto da sinistra verso destra, non se da destra a sinistra. Non può reggersi ritto quando lo s'inviti a tenere i piedi uniti; a schiena all'indietro non può fare che pochi passi, col pericolo di stramazzare a terra. Non può chinarsi come per raccogliere un oggetto. Non gli è possibile affatto di correre nemmeno per pochi passi. Può salire una scala a gradini bassi solo appoggiando le mani al muro. Non gli riesce affatto di discenderla nemmeno se sorretto da due infermieri; egli dice di non sentirsi la forza di reggersi.

Urine. — Quantità gr. 500. Densità 1027. Reazione alcalina; non fetenti. Zucchero ed albumina assenti. Urea 17, 50 ‰. Fosfati abbondanti. Nel sedimento si notano cristalli di fosfato triplo e di urato di ammonio. Pochi globuli bianchi granulosi e qualche cellula dello strato superficiale della vescica. (Mai nei ripetuti esami fatti poi, venne riscontrato qualche elemento anormale).

Escreato. — Talvolta si presenta muco-purulento con qualche stria sanguigna. Non vi si trovano bacilli tubercolari.

Di fronte alla sindrome ora descritta e raccolta poco tempo dopo che l'infermo venne accolto nella nostra Clinica ospedaliera abbiamo emesso il giudizio diagnostico di probabilità, o di una affezione sifilitica della meninge o di un tumore che avesse sede nel cervelletto. Ma ci mantenemmo riservati nella diagnosi perchè il reperto oftalmoscopico non accennava sul principio nemmeno ad una incipiente papilla da stasi. Però quando i sintomi della malattia si andarono nettamente delineando, quando comparvero i disturbi della parola e del respiro, e vedemmo disegnarsi sul viso dell'infermo i segni palesi di uno stato cachettico, allora, malgrado le incertezze del reperto oftalmoscopico, formulammo la diagnosi generica di tumore del cervelletto. Ma in quale parte di esso trovavasi indovato? Quale ne era la natura?

Prima di esporre le ragioni che ci condussero a formulare le risposte

a tali domande con una diagnosi che venne riscontrata esatta al tavolo anatomico, crediamo necessario di accennare ad un complesso di sintomi che si svolsero negli ultimi tre mesi di vita dell'infermo e che impartirono al caso, nuovo e vivo interesse. Già abbiamo accennato ai disturbi della parola che esordirono verso il 7° mese dall'inizio della malattia. Essi andarono lentamente aggravandosi e dalla disartria lieve si passò lentamente alla grave: la parola si fece nasale e strascicata: in ultimo l'infermo appena si poteva capire.

Con questi, anche i disturbi della deglutizione si andarono accentuando ai primi di settembre: il rigurgito dei cibi si fece permanente il 3 di ottobre e si mantenne fino alla morte.

Con questo duplice ordine di disturbi, indicanti l'aggravarsi della malattia per interessamento di altre parti del sistema nervoso, si resero evidenti le alterazioni del polso e del respiro sopratutto, che son quelle appunto che conferiscono al quadro clinico un vivo interesse.

Il *polso* dapprima normale per frequenza (72 al m.') si andò facendo raro dal 20 al 24 agosto (58-60) ed il 25 salì ad 80 per raggiungere il 28, le 100 pulsazioni. Si rese quindi di nuovo meno frequente e discese l'11 settembre a 92, mantenendosi poi, salvo qualche eccezione, tra un minimo di 74 ed un massimo di 88 fino all'ultimo giorno, perdendo in validità, ma conservando il ritmo regolare quasi costantemente. Il *respiro* verso il 12 agosto da una media di 16 a 20 cominciò a farsi raro per raggiungere il 1° settembre un *minimo di 5 atti respiratorii al minuto.* Esso si presentò inoltre assai *irregolare:* alle volte tra un atto respiratorio e l'altro intercedeva una pausa di 15-20" e più; ne seguivano quindi alcuni più vicini e superficialissimi, poi uno profondo e lunga pausa. Questo gruppo di respirazioni non si ripeteva mai eguale a sè stesso per ampiezza e numero delle medesime; mai alcun accenno al vero respiro di Cheyne-Stokes. Con tale irregolarità e rarità (ed al 1° di settembre associato anche a singhiozzo) il respiro si mantenne fino ai primi di settembre, epoca nella quale divenne meno raro così da raggiungere l'11 settembre la cifra di 16 atti al minuto. Ritornò poi a farsi più raro raggiungendo il 17 detto mese un minimo di otto respirazioni al minuto e salendo quindi, ma fugacemente, fino a 26 il 24 settembre, per ridiscendere in ottobre a 5 atti respiratorii e così mantenersi fino a due giorni prima della morte, nei quali presentò dispnea per complicanza acuta delle vie respiratorie. È da notarsi che il 21 settembre e dal 4 al 7 ottobre il respiro era normale per frequenza e regolarità.

Il *singhiozzo* comparso il 1° settembre riprese a manifestarsi il 24 e si mantenne poscia con crescente insistenza fino alla morte.

La *salivazione*, abbondante al punto da costituire una vera e propria

scialorrea, si mantenne continua e molesta dal primo giorno dell' ingresso dell' infermo nell'ospedale, fino a quello nel quale morì. La saliva era filante, schiumosa e piuttosto densa.

Le *urine* presentarono esse pure delle variazioni quantitative veramente singolari come si vedrà dal tracciato che mettiamo sott'occhio al lettore. Esse furono perdute involontariamente dall'infermo solo 3 volte: 29 agosto, 19 e 26 settembre. La quantità ed i caratteri chimici non si mostrarono alterati: non venne mai rintracciata presenza di glucosio, albumina o pigmenti biliari; scarsa l'urea. La quantità si ridusse un giorno a soli 150 gr. senza che si accennasse ad alcun sintoma d' insufficienza renale o fossero presenti i segni d' insufficienza cardiaca.

Quanto alla *costipazione intestinale* essa si mantenne costante ed ostinata: mai vi fu temporanea incontinenza di feci.

Questi disturbi, che hanno impresso al quadro classico una particolare ed interessante fisionomia, decorsero insieme alla cefalea, alla vertigine ed al vomito che apersero la scena morbosa: continua, pertinace, violenta la prima specie nelle ore vespero-notturne; rara, mite e fugace la seconda; saltuario, ma persistente il terzo.

La cefalea aveva sede prevalente nella metà destra della regione occipitale e di qui talvolta diffondendosi verso la regione temporo-parietale dello stesso lato, presentava d'ordinario carattere gravativo, di rado lancinante o terebrante. Fino a tutto agosto crebbe d' intensità non concedendo all' infermo negli ultimi giorni di questo mese, che qualche ora di sonno prima della mezzanotte con iniezioni di morfina o coll'uso del sulfonal. Dal 1° al 6 settembre la cefalea diminuì alquanto, ma riprese tosto la gravità di prima e così durò fino al 2 di ottobre, salvo qualche giorno di calma relativa: dal 3 all'8 l' infermo non l'avvertì affatto, ma ricomparve con maggiore violenza in seguito e lo accompagnò fino alla morte.

La *vertigine*, come si disse, è stata rara, mite e fugace: il 17 agosto una lipotimia.

Il *vomito* dal 7 al 27 agosto si verificò due volte al giorno: compariva frequentemente al mattino a digiuno, ma anche dopo mangiato. Dal 27 agosto al 3 settembre tregua. Il 3 ricomincia, ma dopo pochi giorni si attenua e non si hanno che semplici conati. Il 2 di ottobre cessa del tutto e si ha invece rigurgito di cibi.

I *disturbi della vista* andarono aggravandosi sulla fine.

L'*anisocoria* si appalesò più distinta l'8 agosto, le pupille reagivano egualmente allo stimolo doloroso, alla luce ed all'accomodazione. Il 18 di settembre fu instillata atropina per l'esame oftalmoscopico, e la midriasi si mantenne per lungo tempo. Il 3 di ottobre la reazione pupillare si fece lenta e così si mantenne fino a pochi giorni prima della morte; in questo

periodo si presentarono nuovamente miotiche. Ai primi di ottobre apparve un lieve *nistagmo* e si determinò una leggiera *ptosi* a sinistra, che si continuò fino alla morte. Pochi giorni prima di questa si erano resi evidenti i segni della *papilla da stasi*. (*Continua*).

III.

Istituto di fisiologia della Università di Roma

diretto dal Prof. LUCIANI

Sulla natura del fenomeno della rotazione intorno all'asse longitudinale negli animali con lesioni unilaterali del cervelletto.

Comunicazione del dott. SERGIO SERGI.

Uno dei fenomeni abbastanza frequenti, quasi costante ad osservarsi negli animali emiscerebellati è la rotazione intorno all'asse longitudinale immediatamente dopo o poco dopo l'operazione subita. Questo fenomeno chiamato dai francesi *roulement*, dai tedeschi *Rollbewegung*, è stato notato da moltissimi sperimentatori, che fecero oggetto del loro studio il cervelletto, ma non si trovarono d'accordo nel descriverlo e nell'interpretarlo.

Dalla comparazione delle numerose esperienze di essi e delle loro teorie intorno al fenomeno della rotazione, possiamo trarre le seguenti conclusioni a guisa di riassunto storico:

1. In seguito a lesione dei peduncoli cerebellari di un lato (peduncolo medio principalmente) o in seguito a lesione unilaterale del cervelletto in quasi tutti i vertebrati, si verifica il fenomeno della rotazione intorno all'asse longitudinale. Tutti sono d'accordo in questa affermazione tranne Schwann, Curschmann ed Eckard, che ritengono, che la lesione del cervelletto o peduncoli cerebellari non sia seguita che dalla tendenza a cadere in un senso o in un altro.

2. Quanto alla natura intima del fenomeno per alcuni esso è il risultato di uno squilibrio unicamente motorio (Magendie, Serres, Lafargue, Claude Bernard, Schiff, Onimus, Colin, Milne Edwards, Thomas), per altri è l'espressione di un disturbo sensoriale solo od unito a quello motorio (Longet, Gratiolet, Leven, Henle, Vulpian, Müller, Wundt, Luciani, Stefani, Landois).

***

Con l'intento di determinare possibilmente la natura del fenomeno della rotazione, il suo meccanismo e le condizioni in cui si avvera, ho compiuto varie esperienze (1). In due cani ho prodotto delle asportazioni più o meno complete unilaterali di mezzo cervelletto; in sei altri prima di determinare questa lesione ho tolto i bulbi oculari alcun tempo avanti; in un cane ed in un coniglio ho cercato di tagliare il fascio peduncolare cerebellare col metodo di Magendie; in un cane ho tolto prima mezzo cervelletto poi le due zone motrici, in un altro prima ho asportato la metà del cervelletto, indi alcun tempo dopo i due bulbi oculari e più tardi ancora le due zone motrici cerebrali; infine su due cani ho ripetuta l'esperienza non nuova di Brown Sequard (2) di introdurre nel meato uditivo esterno dell'orecchio un po' di cloroformio, il che determina degli speciali movimenti ad indice di orologio e di rotazione.

Prima di formulare in modo categorico le induzioni e deduzioni mie, credo opportuno di raccogliere sommariamente i fatti osservati collegandoli così, che in qualche maniera da sè stessi vivificati possano abbastanza eloquentemente rappresentarcisi nella loro intima essenza.

Il cane operato appena è liberato da alcuni lacci, che lo fermano all'apparecchio di contenzione presenta quasi sempre una incurvatura di tutto l'asse vertebrale verso il lato operato, un pleurototono, che può giungere ad un massimo tale, che il muso può toccare la coda; se liberiamo completamente l'animale dall'apparecchio e lo solleviamo in aria tenendolo sospeso con le mani per la pelle del dorso il pleurototono non scompare, ma il collo si rivolge a spirale ed il capo si muove con grande frequenza descrivendo dei circoli di raggio cortissimo nella direzione dell'incurvamento a spirale del collo; il movimento del capo apparentemente disordinato e scomposto è quindi regolare ed ha una direzione determinata; contemporaneamente gli arti sospesi si agitano come se l'animale stesse in un mezzo liquido e cercasse di nuotare; non sempre gli arti di un lato presentano la stessa vivacità ed attività di quelli dell'altro e talora ci è dato riconoscere con evidenza una differenza notevole, sia nella rapidità del movimento come nella forza con cui è compiuto. Nello stesso tempo si osserva spessissimo il nistagmo più o meno vivace in ambedue gli occhi e quasi sempre lo strabismo, che non ha un carattere costante, giacchè ora la deviazione si nota in un occhio, ora in tutti e due ed è coniugata e diretta in una direzione, ora in un'altra. Posto in terra o su una branda l'animale immediatamente volge prima di tutto il capo verso un lato in maniera che il muso si dirige in alto e la nuca e la porzione più alta della testa in basso; con questo atto si ha l'incurvamento a spirale dei muscoli del collo e subito dopo tutto l'asse vertebrale

(1) Compio il dovere di ringraziare qui pubblicamente il mio maestro prof. Luciani, della ospitalità cortese concessami nel suo laboratorio, e i professori Lo-Monaco e Ducceschi, che mi furono larghi di aiuto e di consigli nelle mie ricerche.

(2) Brown Sequard, *Nouveaux faits relatifs à l'action du chloroforme appliqué à la périphérie du système nerveux.* (Compt. rend. de la Soc. de biol., serie 7ª, t. 2º, 1880).

si incurva nel primo tratto a spirale seguendo il movimento iniziatosi dal capo, e l'arto anteriore del lato verso cui si dirige il movimento, si solleva flettendosi o rimanendo in estensione tonica. A questo punto l'incurvamento a spirale ha raggiunto la metà del tronco; appena però quest'arto viene sollevato, rapidamente la spirale si determina fino all'estremità posteriore del tronco, e infine l'arto posteriore del medesimo lato si solleva anch'esso, impotente a resistere ormai all'impulso generale di tutto il corpo, e così cade l'animale sul lato opposto. (Interessante è il ricordare questo stato di semi-passività motoria del treno posteriore da mettersi a riscontro con i movimenti ad indice di orologio). Allora i movimenti della testa e degli arti tutti e la spirale del corpo favoriscono il rotolamento del cane, che prosegue il giro fino a ritrovarsi sull'altro lato e da prima con il capo poi con il resto del corpo. Qui si ferma, se è stanco o l'impulso motorio è leggero, altrimenti si ripete quello che dal principio di questa descrizione abbiamo detto. La forza, che durante questo atto si sprigiona dall'animale è considerevole, come si può riconoscere trattenendolo in modo da impedirgli il movimento, e dalla velocità e violenza con cui lasciato a sè si rivoltola per parecchie volte sbattendo il corpo ed il capo per terra e sulle pareti. Dopo alcuni di questi rivolgimenti l'animale stanco si arresta adagiandosi sul lato operato, giacchè gli è impossibile rimanere sull'altro, cosicchè quando vogliamo costringerlo a stare in altra posizione, appena abbandonato a sè stesso tosto se ne allontana.

Quando la rotazione si inizia, la deviazione coniugata degli occhi si accentua e talora lo strabismo, che non appariva, apparisce con abbastanza evidenza in questo primo momento sempre nella direzione del movimento.

Nel riposo sta con la maggior parte possibile del corpo in terra e con la testa anch'essa appoggiata e tutto l'atteggiamento indica quello di un essere in preda alla vertigine e che teme ogni piccolo movimento.

Il modo di comportarsi di questi cani ricorda la descrizione che ci dà il Luciani (1) delle scimmie sottoposte alla medesima operazione, le quali cercavano di far presa ai piedi del mobile più vicino e, non potendolo, per evitare il rotolamento poggiavano sul pavimento non solo con tutto il tronco, ma anche con la testa. Quando gli impulsi non sono così frequeuti come nelle prime ore dopo l'operazione e l'animale ha imparato un po' a resistere, basta il più piccolo stimolo sensoriale o sensitivo a provocare un nuovo accesso rotatorio. Il fenomeno della rotazione si analizza molto meglio, studiando il succedersi dei vari movimenti che lo compongono, quando si compie con una certa lentezza e con meno frequenza, il che accade nei giorni successivi all'atto operativo, durante i quali a poco a poco va scomparendo. Allora ho potuto molte volte accorgermi che spesso l'oscillazione del capo è il punto di partenza dell'impulso; l'oscillazione sempre più crescente finisce con il determinare il rotolamento intorno all'asse.

Così in uno dei cani da me operati la testa sollevata oscillava in direzione

(1) L. Luciani, *Il cervelletto*. Firenze, 1891, pag. 176.

laterale con molta rapidità e l'animale non poteva stare lungo tempo in questa posizione, perchè queste oscillazioni finivano con l'essere seguite dal movimento rotatorio. Questo fatto ricorda quanto ho osservato in una delle cavie nel cui meato uditivo introdussi una piccola quantità di cloroformio e nella quale prima che si determinassero i movimenti ad indice di orologio e la rotazione intorno all'asse notai delle rapide oscillazioni laterali del capo.

Il movimento rotatorio, il movimento ad indice di orologio ed il movimento di maneggio non si differenziano per la loro intima natura, ma per gradi e ciò intendo fisiologicamente parlando: una delle maggiori prove della verità di questa asserzione ci è data dalla possibilità che uno di questi fenomeni passi nell'altro.

Il movimento ad indice di orologio consiste in un rapido spostamento del treno anteriore del corpo verso di un lato, mentre sembra che il treno posteriore lo segua quasi passivamente; sicchè pare che l'animale si muova come una lancetta di orologio, in cui i punti che si muovono più rapidamente sono più lontani dall'asse intorno a cui si compie il movimento. Nelle due cavie nel meato uditivo delle quali introdussi il cloroformio, potei molto bene osservare il fenomeno in tutta la sua evoluzione. Dapprima si manifesta una leggera deviazione dell'asse longitudinale del tronco, che va sempre più aumentando fino a costituire un vero pleurototono; contemporaneamente le oscillazioni del capo prima leggere e lente si accentuano sempre più, fino a che arriva un momento in cui l'animale perduta la sua stabilità gira verso il lato in cui si trova la concavità del pleurototono, il movimento a poco a poco si fa più rapido e accessionale come nella rotazione intorno all'asse longitudinale; fin dall'inizio dei disturbi suddetti si osserva anche il nistagmo e la deviazione coniugata degli occhi che seguono passo passo, aumentando di grado, gli altri fenomeni: anche in questo caso la cavia, come nei cani operati di cervelletto, adagiata sul lato opposto a quello in cui si è portato lo stimolo non vi può stare e subito se ne allontana.

L'impulso motorio a somiglianza di quello che ho osservato per la rotazione pare che abbia il suo principio dal capo e di fatti esso è il primo a sentire gli effetti del farmaco ed a deviare ed è l'ultima parte del corpo che ritorna nello stato primitivo. Dopo le oscillazioni del capo, ciò che più desta interesse è il movimento degli arti anteriori, che alternativamente si sollevano e si abbassano con velocità straordinaria, il che contrasta molto con la semi-inerzia dei posteriori. Il fatto caratteristico notato poi in una di queste due cavie è, che poggiando l'animale sui lati e mettendolo in maniera che l'asse del corpo stesse diritto e poi abbandonandolo, roteava intorno all'asse longitudinale per quattro o cinque volte; e benchè raramente il movimento rotatorio si producesse spontaneamente però era evidente, che quanto più il movimento ad indice si faceva rapido tanto più facilmente tendeva a trasformarsi in rotatorio.

Un fatto quasi identico ho osservato in un cane cieco dopo l'asportazione quasi completa del cervelletto di un lato; esso non presentò fenomeni di rotazione, ma 24 ore dopo l'operazione compiva dei giri ad indice di orologio che ricordavano perfettamente quelli della cavia suddetta. Anche il cane aveva delle

grandi oscillazioni laterali del capo, pleurototono, estensione tonica di un arto anteriore e flessione degli altri. Il Luciani (1) osservò pure il movimento ad indice di orologio in qualcuno dei suoi cani; il cane K il giorno dopo l'asportazione incompleta del cervelletto di un lato, messo per terra girava circolarmente in forma di indice facendo centro col treno posteriore; la cagna N aveva un movimento che vi somigliava moltissimo, poichè giacendo sulla paglia girava su di un asse verticale situato in un punto mediano del suo tronco.

La rotazione intorno all'asse longitudinale e il movimento ad indice, pertanto, sono fenomeni della stessa natura, in quanto che obbiettivamente considerati gli animali in preda ai due impulsi, o presentano molte condizioni uguali e comuni (pleurototono, oscillazioni del capo, nistagmo, deviazione coniugata degli occhi, attività prevalente di alcuni arti sugli altri, semipassività del treno posteriore) e passano talora da un fenomeno all'altro come in una delle cavie nominate, o sostituiscono altra volta l'uno con l'altro come in quel cane su riferito in cui, per la lesione prodotta avremmo dovuto aspettarci la rotazione attorno all'asse longitudinale ed il movimento ad indice, invece del maneggio.

Quanto sostengo per le due forme di impulso suddette può anche dimostrarsi per il movimento di maneggio: anche in questo caso si ha il pleurototono, lo strabismo frequentemente, la prevalenza degli arti di un lato su quelli dell'altro, una certa inerzia del treno posteriore ed infine il passaggio del fenomeno in uno dei due sopradescritti o la sostituzione ad uno di essi. Uno dei miei cani operato incompletamente di cervelletto alternava i movimenti di rotazione con quelli di maneggio. Il cane M del Luciani, nel primo giorno dopo la lesione ruotava intorno all'asse longitudinale, nel secondo giorno si muoveva con giri di maneggio; i cani O e P compivano soltanto giri di maneggio; la cagna R cieca faceva giri di maneggio a brevissimo raggio, il che ricordava un po' l'indice di orologio. In tutte queste esperienze la demolizione unilaterale del cervelletto fu incompleta ed è notevole constatare come la medesima lesione in alcuni casi produca il movimento rotatorio, in altri determini soltanto quello ad indice o di maneggio. Una prova ancora più convincente che il determinismo di questi tre movimenti coatti è fondamentalmente lo stesso, cioè che gli elementi essenziali costituenti il complesso fenomenico sono identici, è dato da quanto ho potuto osservare in un cane operato di un nucleo caudato in questo laboratorio di fisiologia. L'animale un giorno dopo l'operazione compiva rapidi giri di maneggio, tanto che talora ne ho contati fino a 50-55 il minuto; la velocità era però varia. Dopo aver lungamente girato, stanco, cadeva su di un lato. Cadendo incurvava l'arto dal lato del maneggio e continuava il movimento strisciandosi carponi ad indice di orologio; talora poi se l'animale non si rialzava subito e l'impulso diventava più rapido, esso rotolava intorno al suo asse maggiore dal medesimo lato del maneggio. Questa osservazione dimostra come i tre movimenti di maneggio, di indice e di rotazione si sostituiscono l'uno all'altro confermando pienamente l'asserto circa la relazione che passa tra questi fenomeni.

---

(1) LUCIANI, *Il cervelletto*, pag. 55, 59.

*
* *

Circa la natura di questi fenomeni, come abbiamo visto, i fisiologi si sono divisi in due campi ed alcuni hanno sostenuto la teoria puramente meccanica, altri la sensitiva; il Luciani soltanto ha affermato « che la condizione meccanica del ruotamento è dovuta alla prevalenza delle attività funzionali di una metà dei centri, la causa che lo determina è il turbamento sensoriale, l' impulso vertiginoso destato dall' improvviso prodursi dello squilibrio. »

Questi movimenti forzati quasi sempre, la rotazione intorno all'asse longitudinale costantemente, sono prodotti sperimentalmente da lesioni unilaterali che interessano o la metà di un organo quando questo è centrale o uno degli organi quando sono doppi e simmetrici; da ciò scaturisce l'assioma generale indiscutibile, che ogni volta che una di queste lesioni determina i descritti fenomeni, si produce uno squilibrio funzionale tra le due metà del corpo, per cui una di esse prevale attivamente sull'altra. Ma questo squilibrio è soltanto sensitivo o motorio? Le nostre esperienze, e molto di più le numerose ricerche di tanti fisiologi ci insegnano che le lesioni e gli stimoli portati su organi i più diversi producono questi caratteristici movimenti; vale a dire ora è la demolizione unilaterale di un organo essenzialmente motorio come il cervelletto, che provoca nell'animale la rotazione intorno all'asse longitudinale, ora è la estirpazione unilaterale di organi prevalentemente a funzioni centripete quali sono i corpi quadrigemini, che dà il movimento di maneggio (1), ora è un semplice stimolo periferico, cioè la immissione di un po' di cloroformio nel meato uditivo di una cavia, che le imprime un rapido movimento ad indice di orologio; ora è la distruzione di un organo periferico sensoriale cioè dei canali semicircolari (2) o la loro anestesia per mezzo della cocaina (3), che determina la torsione a spirale del collo e la rotazione intorno all'asse, ora, infine, è la lesione di un organo motore e sensitivo, del nucleo caudato in un cane, che ci fa assistere al succedersi di tutti questi fenomeni. Poichè vediamo un medesimo effetto provocato dalla lesione di organi sensitivi o motorî prevalentemente, e giacchè il fenomeno è nella sua essenza lo stesso, non essendo possibile ammettere, che nelle svariate esperienze suddette tutto un complesso fenomenico sia prodotto da centri ed organi diversi, così già per questo siamo indotti fin da ora a ritenere, che i movimenti forzati siano conseguenza di uno squilibrio funzionale motorio e sensitivo.

Negli animali emiscerebellati la rotazione evidentemente è dovuta alla prevalenza funzionale di una metà del corpo sull'altra, l'una di queste metà deve sprigionare tale energia e tanta forza da superare l'altra: questo è il fatto motorio che

---

(1) Flourens, *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertebrés.* Paris, 1824.

F. P. Sgobbo, *Sulla fisiopatologia dei tubercoli quadrigemini* (Dal Manicomio moderno, giornale di psichiatria, Nocera, XVI-2).

(2) Stefani, *Fisiologia dell'encefalo.* Vallardi.

(3) König, *Étude expérimentale des canaux sémicirculaires.* Paris, Thèse 1897.

Gaglio, *Esperienze sull'anestesia dei canali semicircolari dell'orecchio* (Arch. Ital. Biologia, XXXI, 1899, pag. 377).

rientra in una legge di fisica elementare che di due forze antagoniste e disuguali prevale quella maggiore; essa è stata ben messa in evidenza da tutti coloro che hanno voluto sostenere la pura teoria meccanica del fenomeno. Ma l'essere vivente non è una macchina, non è una somma di forze brute, esso è fornito di apparecchi centripeti, che servono a dargli in ogni istante notizie delle condizioni dell'ambiente che lo circonda per reagire in maniera adatta; se questi apparecchi, organi di senso specifici e generali, funzionano male per una ragione qualsiasi in modo da recare ai centri una immagine falsificata dell'ambiente esteriore, l'animale vi reagisce adeguatamente, come se queste percezioni false del mondo circostante rappresentassero una realtà, questa è la così detta illusione dei sensi, che determina anche la vertigine e che dobbiamo rintracciare nel fenomeno che ci interessa. Il semplice prevalere dei muscoli di un lato su quelli dell'altro non può determinare la rotazione, perchè dovrebbe verificarsi in tutti i casi di emiplegia, ma ciò non ci è mai dato di notare; e se pure qualche raro caso se ne registra, non si tratta di una rotazione nel vero senso della parola, ma di un rivolgimento incompleto, e lo stesso dicasi degli emiparetici. D'altra parte il solo squilibrio fisiologico sensoriale o sensitivo non è in grado di produrre la rotazione intorno all'asse longitudinale senza l'intervento della funzione centrifuga, poichè un animale curarizzato in preda alla più violenta vertigine, rimane immobile. Quindi pare realmente, affinchè insorgano quegli impulsi irresistibili che noi denominiamo forzati, che occorrano alterazioni funzionali a carico degli apparecchi centripeti e centrifughi, che reciprocamente si coadiuvano. Il movimento non è una funzione a sè che esiste indipendentemente dalle altre per suo conto nel sistema nervoso; esso è intimamente collegato alle impressioni centripete, tanto che Meynert giunse a sostenere che tutti i centri sono insieme sensitivi e motori e che tutte le immagini producono in qualche parte della muscolatura una modificazione di tonicità. Belmondo ed Oddi (1) dimostrarono che l'eccitabilità normale delle radici anteriori è subordinata alla normale eccitabilità e conduttività delle corrispondenti radici posteriori. La soppressione di tutte le funzioni centripete pur rimanendo integri i centri e le vie motorie reca l'immobilità; lo Strümpell (2) racconta di un caso di anestesia totale di tutto il corpo, accompagnata a cecità e sordità unilaterale; quando all'ammalato si chiudevano l'occhio e l'orecchio che ancora funzionavano e perciò s' isolava da tutte le impressioni sensitive esterne, si poteva far cadere sempre in un sonno profondo. « Ad una sensazione deve corrispondere un movimento reale o potenziale, ovvero un movimento che segue subito o che dovrà seguire dopo qualche tempo; nessuna sensazione è fine a sè stessa » (3). Compiere un movimento vuol dire mettere in azione non solo determinate funzioni centrifughe, ma anche centripete di svariatissima natura (vista, udito, tatto, sensazioni interne, ecc.), inibire un movimento

(1) E. Belmondo e R. Oddi, *Intorno alla influenza delle radici spinali posteriori sull'eccitabilità delle anteriori* (Rivista sperimentale di freniatria. Reggio Emilia, 1890).

(2) A. Strümpell, *Trattato di patologia speciale medica.* Vol. II, parte II, *Malattie del sistema nervoso.* Sesta edizione italiana, pag. 18, Vallardi.

(3) G. Sergi, *La psiche nei fenomeni della vita*, pag. 99. Bocca, ed. 1901.

vuol dire non solo arrestare la funzione di determinate vie motorie, ma anche variare le condizioni funzionali di alcune vie centripete. Quando camminiamo in linea retta e ad un certo punto volgiamo a destra o a sinistra, non solo portiamo una maggiore azione muscolare su di un lato, ma compiamo il movimento sotto l'egida delle impressioni periferiche, che vengono agli organi di senso specifici e generali. Così si spiega il fatto osservato da Axenfeld (1) che noi possiamo, ad occhi chiusi, tenendo eretto il corpo, percorrere una linea retta; piegando la testa verso una spalla o fissandola sulla spalla con una fascia, si devia, pur credendo di mantenersi sulla detta linea, verso il lato in cui sta piegata la testa. Riandando alle esperienze ed osservazioni su mentovate, troveremo sempre i disturbi sensitivi e motorî insieme collegati. Il cane operato di nucleo caudato già precedentemente ricordato per i caratteristici movimenti, aveva non solo uno squilibrio muscolare tra i due lati del corpo per la paresi di una metà di esso, ma presentava anche uno squilibrio nelle funzioni centripete, le sensazioni muscolari erano alterate, la sensazione della posizione degli arti in un lato era perduta, le sensazioni tattili della stessa parte erano ottuse, la vista non funzionava regolarmente, giacchè il cane urtava contro gli ostacoli e inoltre i movimenti parevano avere il loro impulso iniziale dalla testa, sì da ricordare lontanamente le cavie a cui avevamo introdotto un po' di cloroformio nel meato uditivo.

Negli animali operati di canali semicircolari, Ewald ha riscontrato una evidente atonia, astenia ed astasia neuro-muscolare; lo stesso fatto ha constatato Gaglio (2) nei piccioni in cui aveva anestetizzato i canali semicircolari con la cocaina. Questi ammette che dai canali labirintici parte normalmente una influenza continua, che a traverso i centri nervosi si esercita sui muscoli e secondo il canale leso particolarmente su gruppi muscolari determinati. I movimenti da noi osservati nelle cavie trattate con il cloroformio si possono riportare per la loro somiglianza a quelli per lesioni dei canali semicircolari, ed anch'essi si iniziavano con una deficienza muscolare del lato verso cui poi si dirigeva l'animale con una astenia ed atonia evidente, per cui l'impulso ad indice di orologio si compiva sia per lo squilibrio funzionale delle terminazioni sensitive dei due orecchi, sia per l'insorgere di uno squilibrio motorio delle due metà del corpo, completato dagli strabismi e dai movimenti nistagmici.

Negli animali in cui è stato fatto il taglio del fascio peduncolare cerebellare di un lato, ovvero è stata prodotta una demolizione unilaterale del cervelletto, il fenomeno della rotazione in quale squilibrio funzionale trova la sua genesi? Sulle condizioni motorie diverse dei due lati del corpo non occorre che spenda molte parole, poichè è da tutti riscontrato e da noi anche osservato che vi ha un'azione prevalente del lato operato sull'altro, se quello presenta una tonicità aumentata, o viceversa se domina la scena l'atonia e l'astenia unilaterale; non è da mettere in dubbio poi che queste variazioni delle condizioni neuromuscolari interessino tutta la metà del corpo, perchè tutti i muscoli corrispondenti che si

(1) David Axenfeld, *Contributo alla fisiologia degli organi di senso* (Bollett. dell'Accad. med. di Roma, anno XIV, 1887-88, fasc. I).

(2) Gaglio, Loco citato.

possono esaminare e vedere, ce lo attestano (muscoli del capo, del collo, del tronco, degli arti, degli occhi e della lingua).

Ma vi ha anche uno squilibrio notevole nelle funzioni centripete: un sintoma che indica lo stato anormale delle terminazioni nervose destinate a portare ai centri le impressioni esteriori ci è dato dalla eccitabilità veramente enorme, che manifesta l'animale di fronte agli stimoli più piccoli, che normalmente sarebbero trascurati e passerebbero inavvertiti, onde una piccola pagliuzza, che tocca sul dorso l'animale o una parola detta a voce bassa producono una rivoluzione motoria. Quali sono particolarmente le sensazioni anormali che destano la vertigine e che collegandosi allo stato speciale dei muscoli determinano la rotazione? Vediamo un po' come si trovino i sensi specifici principi, la vista e l'udito la cui importanza è somma nei movimenti, come fa anche risaltare Van Biervliet quando dice che (1) « les impressions visuelles et auditives entrent par les organes des sens et arrivées au niveau de l'écorce cérébrale se transforment en images; mais elles ne s'arrêtent pas là, elles fusent à travers tout l'organisme, dans toute la musculature ».

La vista contribuisce assai alla stabilità del maggior numero delle nostre attitudini; qualunque sia l'attitudine che prendiamo, dice Magendie (2), essa è poco stabile, se non possiamo far uso della vista, ed a più forte ragione essa deve essere utile per le diverse specie di movimenti.

Infatti la vista rischiara e favorisce i nostri movimenti; essa dà loro la precisione, la rapidità necessaria e in quasi tutti i casi li dirige. La mancanza della vista dispone alla immobilità. L'influenza della vista, se non è l'unica, certo è incontestabilmente rilevante e fondamentale nel determinismo del fenomeno della rotazione.

In tutte le nostre esperienze non è mancato il nistagmo e lo strabismo, però quest'ultimo non è stato sempre uguale, giacchè la deviazione ora era a carico di ambedue gli occhi ora soltanto a carico di uno solo, essa per lo più è in rapporto diretto con la direzione del movimento compiuto dall'animale ed in generale possiamo dire con Thomas (3), che le deviazioni oculari sono abbastanza variabili secondo il caso; talora vi ha strabismo marcatissimo, tall'altra nistagmo; aggiungiamo soltanto per quello che consta a noi personalmente, che abbiamo visto sempre all'inizio dell'impulso l'insorgere dello strabismo anche quando nel riposo non appariva molto evidente. Gratiolet e Leven (4) tra i primi già riconobbero il valore delle deviazioni oculari riguardo alla esplicazione del movimento di rotazione, ma ne esagerarono la portata considerando questo fenomeno quasi effetto di quell'unica causa. Uno squilibrio rapido portato nella posizione dei due occhi certamente determina la vertigine. « I muscoli degli occhi permettono di raccogliere in modo abbastanza esatto i rapporti di posizione, che gli oggetti

(1) Van Biervliet, *La Mémoire*, pag. 18. Octave Doin Ed., Paris, 1902.

(2) Magendie, *Compendio elementare di fisiologia* (Rapporti delle sensazioni con le attitudini ed i movimenti). Pisa, 1818, vol. I, pag. 254.

(3) A. Thomas, *Le cervelet*, pag. 307. Paris, Steinheil Ed. 1897.

(4) Gratiolet et Leven, *Sur les mouvements de rotation sur l'axe que déterminent les lésions du cervelet*. Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1860, vol. 51, pag. 917.

hanno tra loro, ma anche più specialmente offrono il mezzo essenzialissimo per la determinazione dei rapporti spaziali che gli oggetti hanno col soggetto. » (1) L'orientazione nello spazio è conseguenza dei movimenti di direzione e di accomodazione, che accompagnano le sensazioni; per essi cioè localizziamo. L'infermo con un occhio paralizzato non vede gli oggetti nel posto realmente da essi occupato. (2) L'oggetto è localizzato erroneamente, perchè egli si inganna sulla posizione del proprio occhio.

Perciò gli oggetti fissati dall'occhio paralizzato si vedono sempre spostati verso il lato nel quale il muscolo paralizzato muove l'occhio, onde una falsa orientazione. Allorquando si guarda ad un tempo con tutti e due gli occhi e le linee visuali non si intersecano nel punto fissato si ha la diplopia, che è effetto della falsa orientazione. L'una e l'altra a lor volta sono causa della vertigine visiva, perchè la falsa localizzazione ed obiettivazione del contenuto della sensazione danno una relazione spaziale erronea. Il cane emiscerebellato si trova appunto in questa condizione, e prova ne è da una parte che l'impulso rotatorio sempre pare avere origine dal capo con aumento dei fenomeni dello strabismo (infatti è nota a tutti la posizione obliqua del capo degli infermi in preda a vertigine visiva); d'altra parte la fenomenologia, che abbiamo osservato nei cani ciechi. Il Luciani riferisce che i cani Q ed R ciechi dopo l'asportazione quasi completa della metà destra del cervelletto con amputazione radicale dei fasci peduncolari di detto lato non mostrarono alcuna tendenza alla rotazione. Dei sei cani ciechi da noi operati di semiestirpazione cerebellare più o meno completa, quattro non presentarono il fenomeno della rotazione, benchè in due di essi vi fosse il tentativo; uno presentò il movimento ad indice di orologio, l'altro unico della serie ebbe il fenomeno della rotazione intorno all'asse longitudinale; mentre in tutti gli altri cinque cani non ciechi ed operati anche incompletamente di cervelletto di un lato riscontrammo sempre il suddetto fenomeno.

Questa statistica è abbastanza eloquente da sè stessa per dimostrare l'importanza notevole della vista nella rotazione intorno all'asse longitudinale.

Se Schiff e qualcun altro (Vulpian, Brown Sequard) ha visto gli animali ciechi con lesioni dei peduncoli cerebellari rotolare intorno all'asse longitudinale, se uno dei nostri cani ciechi rotolava su sè stesso, se un altro anche cieco si muoveva a forma di compasso, non abbiamo ragione sufficiente ad escludere l'influenza della vertigine visiva su dimostrata nella produzione del ruotamento. Ma piuttosto dobbiamo ricercare quali altre impressioni sensoriali o sensitive anomale si aggiungono a quelle visive e tali che talvolta senza di queste bastino a costituire quella vertigine, che abbiamo già dimostrato essere necessaria coadiutrice dello squilibrio funzionale motorio nella genesi dei movimenti forzati. Ricordiamo le nostre cavie nel cui meato uditivo introducemmo un po' di cloroformio, mettiamole in confronto con qualcuno di quegli animali emiscerebellati e in particolare con quello, che girava ad indice di orologio e vediamo

---

(1) Wundt, *Compendio di psicologia*. C. Clausen, 1900, pag. 97.
(2) Fuchs, *Trattato di oftalmoiatria*, trad. da Cirincione. Ed. Pasquale, Napoli, pag. 633.

immediatamente la somiglianza dei fenomeni sia statici che dinamici; l'estensione tonica di uno degli arti anteriori, l'atonia e l'astenia di metà del corpo, l'astasia del capo, il nistagmo, lo strabismo, l'impulso ad indice di orologio, che ha il suo punto di partenza dalla testa, sono altrettanti fatti, che stanno a provare, che in quegli animali così diversamente trattati siano stati stimolati organi o centri associati in una funzione comune, giacchè un complesso fenomenico identico non può essere dato da organi diversi.

Per analogia con tutti gli altri muscoli della metà del corpo corrispondente al lato della lesione cerebellare dobbiamo ammettere una variazione di tono e di energia dei muscoli dell'orecchio medio, cioè nel tensore del timpano e nel muscolo della staffa, e si comprende di quale importanza può essere una diminuzione o esagerazione di tonicità di questi muscoletti, che hanno l'ufficio di regolare lo stato di tensione dei singoli ossicini trasmissori delle vibrazioni provenienti dall'ambiente esterno. La vertigine potrebbe essere determinata da questo stato diverso di tonicità, da questa asinergia dei muscoli interni dell'orecchio nei due lati, sicchè ne verrebbe una specie di squilibrio, che disturberebbe la formazione dell'immagine stereoacusica. Ma vi ha un fatto di maggiore importanza, che spiega l'intimo rapporto dei fenomeni cerebellari con quelli dell'orecchio. Già Ewald, König, Bickel, Gaglio ed altri dimostrarono che in seguito alla lesione dei canali semicircolari si osserva l'atonia, l'astenia, l'astasia muscolare dal medesimo lato dell'operazione; anzi Stefani ammise un legame anatomico tra cervelletto e labirinto; Fano e Masini (1) ammisero essere indiscutibile che il quadro fenomenologico complessivo degli animali con lesioni labirintiche ricorda molto da vicino quello presentato dagli animali scerebellati e riconobbero i legami anatomici tra nervi acustici e cervelletto. Thomas (2) dimostra, che i fasci cerebello-vestibolari uniscono il nucleo dentato e il nucleo del tetto a due colonne di sostanza grigia, che ricevono nel medesimo tempo le terminazioni del nervo vestibolare; queste sono il nucleo di Deiters e il nucleo di Bechterew. Bechterew (3) riassumendo osservazioni sue e di altri conclude che la branca vestibolare del nervo auditivo termina a livello dell'angolo laterale della fossa romboidale nel nucleo principale o nucleo di Bechterew, nel nucleo di Deiters come nel nucleo interno o nucleo triangolare dell'uditivo.

I due primi sono uniti al cervelletto; il nucleo principale per mezzo di fibre che si inalzano nella porzione interna del peduncolo cerebellare inferiore e guadagnano il nucleo sferico e quello del tetto; il nucleo di Deiters invia ugualmente fibre nella porzione interna del peduncolo posteriore, di cui una parte si congiungono a quelle provenienti dal nucleo vestibolare e terminano insieme con queste nel nucleo sferico e del tetto. Infine la branca vestibolare invia al cervelletto delle fibre dirette la cui esistenza è stata constatata presso gli animali

(1) GIULIO FANO e GIULIO MASINI, *Intorno agli effetti delle lesioni portate sull'organo dell'udito*. Dallo Sperimentale, 1893, XLVII, fasc. V.

(2) THOMAS, *Le cervelet — Les terminaisons centrales de la racine labyrinthique*. Soc. de biologie, 12 février 1898.

(3) BECHTEREW, *Les voies de conduction du cerveau et de la moëlle*. Traduction par C. Bonne, pag. 462. A. Storck et O. Doin, 1900.

da Held e da Cajal. Orestano (1) conferma la degenerazione delle fibre efferenti del sistema cerebello-vestibolare di Thomas nei casi di lesione di un emisfero cerebellare.

Deganello (2) dallo studio delle degenerazioni consecutive a lesioni dei canali semicircolari nei piccioni viene alla conclusione, che anche la radice vestibolare subisce la degenerazione ascendente, che l'asportazione unilaterale dei canali semi-circolari determina una degenerazione bilaterale delle fibre tanto nel bulbo che nel cervelletto, e che esiste un intimo legame anatomico e quindi anche fisiologico fra canali semicircolari e cervelletto.

Se dunque esiste questo rapporto anatomico, si spiega qual'è una delle origini dell'impulso vertiginoso negli animali operati di mezzo cervelletto o nei quali si è prodotta la lesione dei peduncoli cerebellari, vi ha cioè uno squilibrio rapido tra le funzioni centripete dei due lati, squilibrio che trova anche punto di partenza nella diversa attività dei due vestibolari.

Da quanto abbiamo fin ora detto il fenomeno della rotazione negli animali oggetto delle nostre esperienze è determinato dal rapido sopraggiungere di un doppio squilibrio fisiologico tra le due metà del corpo, cioè squilibrio nello stato dei muscoli che chiamerei centrifugo e che rappresenta la condizione meccanica necessaria alla genesi del movimento, squilibrio sensoriale o centripeto (visivo e labirintico) da cui sorge la vertigine, che è la condizione immanente necessaria alla produzione del movimento. Se la maggior parte dei cani ciechi non rotola intorno all'asse longitudinale vuol dire che la vertigine labirintica non è di tal grado da essere sufficiente pur essendovi le condizioni meccaniche opportune a determinare il fenomeno; talora però essa e per le condizioni individuali particolari di eccitabilità dell'animale operato e per l'irritabilità conseguenza del trauma è capace di generare l'impulso. Merzbacher (3) ha dimostrato di fatti che se si danno simultaneamente o quasi una eccitazione tattile e una eccitazione visiva della rana, la reazione che sorge nell'arto è superiore alla somma dei due riflessi determinati dagli eccitanti isolati. Se i due eccitanti impiegati hanno un valore che è al disotto della soglia dell'eccitazione, la loro azione simultanea è capace di fare nascere una reazione. Lo stesso avviene sommandosi le eccitazioni anormali visive e labirintiche. I vari movimenti così detti forzati, che con linguaggio più corrispondente al significato di essi diremmo incoercibili hanno i caratteri di veri atti riflessi, giacchè essi sono reazioni pure e semplici involontarie a stimoli sensoriali i più svariati. Affermeremo con Bickel (4) che l'apparecchio sensitivo interviene costantemente nella genesi dei movimenti e aggiungeremo con

(1) Fausto Orestano, *Le vie cerebellari efferenti — Contributo sperim. anat. fisiol.* Rivista di patolog. nervosa e mentale, Firenze, febbraio 1901.

(2) Deganello, *Asportazione dei canali semicircolari — Degenerazioni consecutive nel bulbo e nel cervelletto.* Rivista di freniatria, XXV, 1899.
— *Asportazione dei canali semicircolari. Alterazioni consecutive nelle cellule dei nuclei bulbari e del cervelletto.* Archivio per le scienze mediche, XXIV, 1900.

(3) Merzbacher, *Ueber die Beziehungen der Sinnesorgane zu den Reflexbewegungen des Frosches.* Arch. ges. Phys., LXXXI, pag. 422, 1900.

(4) Bickel, *Ueber den Einfluss der sensibelen Nerven und der Labyrinthe auf die Bewegungen der Thiere.* Arch. ges. Physiol. LXVII, pag. 299.

Merzbacher, che spessissimo bisogna cercare l'esplicazione delle reazioni motrici nei riflessi puri e semplici.

Ora sono le sensazioni muscolari alterate come nel cane operato di nucleo caudato, ora le impressioni labirintiche anormali (animali operati di canali semicircolari), ora il nistagmo e lo strabismo (per paralisi o spasmo), ora ambedue questi fattori insieme riuniti (animali emiscerebellati), ora delle sensazioni anormali che hanno punto di partenza dai visceri (come mi è occorso di vedere in un pollo che in seguito all'ostruzione del piloro prodotta dall'introduzione nello stomaco di alcune perle di vetro aveva dei giri ad indice di orologio e di maneggio rapidissimi) che determinano la vertigine; la quale spesso trovando le condizioni meccaniche adatte, talora anche determinandole (astenia, atonia neuromuscolare riflessa delle lesioni labirintiche) è il punto di partenza dei singoli movimenti incoercibili di maneggio, di compasso, di rotazione intorno all'asse longitudinale. E poichè « il terreno in cui le sensazioni si sovrappongono è quello dell'orientazione obbiettiva e poichè ciascun senso nel medesimo tempo che analizza localizza; e se le analisi non sono paragonabili e riducibili da senso a senso esse sono tutte sovrapponibili per l'identità della localizzazione » (1), così le più svariate funzioni centripete quando siano alterate in più o in meno, portando uno squilibrio sensoriale, danno gli stessi fenomeni motori la cui natura ed il cui meccanismo sono quindi essenzialmente gli stessi.

Già nella scienza è trascorso il tempo nel quale un dualismo illogico e dannoso impediva ogni ulteriore progresso circoscrivendo e limitando lo studio dei fenomeni naturali in confini ristretti; ormai dopo la scoperta della cellula unità vitale comune alle piante ed agli animali non si può negare l'unità del mondo organico; ed io voglio ricordare un fatto, che mentre conferma le nostre osservazioni sulla natura dei fenomeni da noi descritti sono un omaggio alla unità delle leggi biologiche, che dominano nella vita animale e vegetale. Il professore Borzi (2) analizzando il fenomeno dell'arrampicamento dei cirri delle cucurbitacee e cercando di ricostruirlo su basi istologiche ha fatto le seguenti osservazioni. Appena il cirro è pervenuto in contatto col sostegno, la porzione superiore di esso si muove intorno al sostegno stesso e lo circuisce, descrivendo parecchi passi di spirale fitti e regolari; col microscopio si può determinare che questo moto di aggiramento si manifesta in molti casi istantaneamente appena avvenuto il contatto. In un cirro esistono elementi di senso ed elementi di moto. I protoplasti epidermici sono cellule di senso, ma i più adatti all'esercizio della funzione sensitiva sono quelli appartenenti alla faccia esterna ed ai lati del cirro, essi sono forniti di particolari apparecchi di recezione o corpi tattili. Gli elementi di moto sono costituiti di particolari fasci di fibre contrattili longitudinalmente decorrenti sotto la epidermide e così distribuiti: un fascio centrale poderoso ed ampio *corrispondente alla faccia interna del cirro* e due laterali piuttosto esili in corrispondenza dei lati. Si concepisce come funzioni allora l'apparecchio senso-motore di un cirro.

(1) Bonnier, *L'Audition*. O. Doin, Paris, 1901, pag. 188.

(2) A. Borzi, *Anatomia dell'apparato senso-motore delle cucurbitacee*. Estratto dalle « Contribuzioni alla biologia vegetale » edite da Borzi. Vol. III, fasc. I. Palermo, 1902.

La trasmissione delle eccitazioni alle fibre contrattili ha luogo per mezzo di protoplasti periferici. Per spiegare però come l'impulso si traduca in movimento di contorsione, occorre considerare un fatto di indole meccanica e morfologica. Allo stato erettile e vergine tutti i tessuti interni dei cirri e specialmente il parenchima possiedono un elevato grado di tensione, come risulta dalle indagini degli autori e come la plasmolisi mette in rilievo. Lo stimolo, di cui l'azione è trasmessa alle fibre motrici, su queste agisce modificando lo stato di loro normale turgescenza; anzi abbassando e deprimendo il potere osmotico del protoplasma; sicchè divenuto questo impotente a ritenere la propria acqua di imbibizione induce la fibra a divenire floscia e a contrarsi passivamente. *Essendo il fascio di fibre motrici posto da un lato dell'organo*, verrà appunto da questa parte a mancare la resistenza all'espandersi dei circostanti tessuti. Il cirro si dovrà perciò incurvare su questa stessa regione, la quale è poi in fatto quella che corrisponde alla faccia interna dell'organo. Iniziato il moto questo si propaga: la curvatura si fa più profonda mentre nuovi punti di contatto si stabiliscono tra la faccia interna del cirro ed il sostegno a mano a mano, che nuove eccitazioni hanno luogo. Dunque, come nei fatti studiati da noi negli animali, perchè si compia un movimento a spirale è necessaria l'esistenza di una condizione meccanica, che consiste nello squilibrio dell'apparato motorio dei due lati, ed una condizione centripeta senza di cui il movimento non avviene mai. In fine a conferma del potere dinamogeno delle sensazioni nella rotazione degli animali intorno al loro asse longitudinale ricordo che Mingazzini (1) ha dimostrato descrivendo l'aura rotatoria degli epilettici, che essa è preceduta o accompagnata quasi sempre da altri fenomeni o sensitivi o sensitivo-motori i quali trasformano l'aura motrice in aura complessa.

*
* *

Conclusioni:

1° Il fenomeno della rotazione intorno all'asse longitudinale negli animali con mutilazioni unilaterali del cervelletto è della stessa natura del movimento di maneggio e del movimento a indice di orologio.

2° Il movimento di rotazione intorno all'asse longitudinale come quello di maneggio e quello ad indice di orologio sono prodotti da uno squilibrio funzionale motorio e sensitivo tra le due metà del corpo.

3° Nel movimento di rotazione degli animali emiscerebellati, lo squilibrio motorio, condizione meccanica del fenomeno, è rappresentato o dalla ipertonia ed iperstenia di un lato sull'altro o dalla atonia ed astenia di un lato sull'altro, lo squilibrio sensitivo è rappresentato da una vertigine visiva e labirintica.

(1) G. MINGAZZINI, *Sui fenomeni circumcursivi e rotatori dell'epilessia.* Rivista sperim. di freniatria. Vol. XX, fasc. III-IV, 1894.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno X. Roma, febbraio 1903 Vol. X-M. (fasc. 2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI MEDICINA INTERNA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA

Tumore del lobo cerebellare destro con compressione e spostamento del bulbo

Studio clinico e istologico del prof. U. GABBI e del dott. R. CARACCIOLO.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 1*).

Di fronte a questa sindrome si poteva rimanere esitanti nel formulare il diagnostico solo nei primi momenti dell'ingresso dell'infermo nell'ospedale, anche a causa della indefinitezza della lesione del fondo dell'occhio. Ma quando coll'evoluzione della malattia taluni sintomi meglio si delinearono, allora alla diagnosi di tumore del cervelletto si arrivò senza notevole esitazione. Alla cefalea, al vomito ed alla vertigine, i tre segni subbiettivi caratteristici di una grave lesione neoplastica dell'encefalo, si associarono sulle prime un'andatura atassica indubbiamente cerebellare, atonia ed astenia particolarmente marcate, lieve distrofia e disturbi della vista. E questi dati sempre meglio accentuati ci decisero senz'altro alla diagnosi di tumore del cervelletto. Il fatto poi della insorgenza e notevole persistenza della cefalea occipitale nella metà destra, l'essere il punto sott'occipitale del V° dolente anche a moderata pressione, la tendenza a deviare a sinistra nel cammino diretto ad un punto fisso, erano elementi che ci spingevano ad ammettere la sede della lesione prevalentemente nella metà destra del cervelletto. Qual fosse la natura della lesione non

potemmo decidere con eguale prontezza, ma quando si tradussero sulla faccia e nello stato di nutrizione, i segni di una grave alterazione organica, formulammo l'ipotesi che si trattasse di un tumore del lobo cerebellare destro e più precisamente di un gliosarcoma.

Però accanto alla sindrome rivelatrice di un'affezione distruttiva del cervelletto, altra se ne andò svolgendo anche sotto ai nostri occhi che ci impose del riserbo nel far giudizio della sede e della natura della lesione generatrice.

I disturbi della salivazione, della parola, del polso e del respiro sembravano additare un interessamento del bulbo o per invasione del tumore, o per spostamento e compressione esercitate su di esso. Tenuto presente il fatto che, come scrive Oppenheim, gli spostamenti e le deformazioni degli organi sottoposti alla pressione di un tumore sono svariatissime, e che le leggi che ne regolano l'intervento, non sono « noch keineswegs hinreichend erforscht », abbiam raccolto colla maggior cura possibile anche questa sintomatologia consecutiva e collaterale, per scrivere forse una pagina positiva della diagnosi dello spostamento o compressione del bulbo, se questo risultava al tavolo anatomico.

E invero si vedrà dal reperto necroscopico che verrà più avanti descritto, quanto utile si possa cavare per la diagnosi in discorso dal nostro caso minutamente studiato: illustreremo più avanti questo punto con tutta l'estensione che viene imposta dalla sua reale importanza.

Formulata la diagnosi di tumore maligno della metà destra del cervelletto, (e ciò anche dopo ripetuto trattamento mercuriale per escludere la sifilide) abbiam proposto l'atto operativo che, per circostanze indipendenti dalla nostra volontà, non potè essere attuato.

Il nostro infermo in seguito al continuo aggravarsi del suo male e per una complicanza acuta febbrile delle vie del respiro, morì nella notte del giornc 12 di ottobre.

Eccone il *reperto necroscopico.*

Cadavere con rigidità conservata e macchie ipostatiche al dorso.

Aperta la teca cranica, le meningi appaiono iperemiche. Il cervello si presenta pure assai iperemico alla superficie, e con le circonvoluzioni molto appiattite. Il cervelletto, pure iperemico, mostra alla superficie inferiore del lobo destro un tumore molto duro e bernoccoluto, della grossezza di un uovo di pollo. Fatto il taglio degli emisferi all'altezza del corpo calloso, e messi allo scoperto i centri semiovali, appaiono assai numerosi i punti emorragici. Aperti i ventricoli laterali e medio, si riscontra modica quantità di liquido sieroso leggermente ematico: plessi e tela coroidea fortemente arrossati. La sostanza cerebrale è un poco più consistente della ordinaria, la bianca untuosa al tatto.

Alla base del cervello, tranne l'iperemia, nulla di notevole.

Cervelletto. Sulla superficie antero-inferiore si osserva, come già si è detto, un tumore bernoccoluto, a superficie molto iperemica, grosso quanto un uovo di pollo, di una durezza elastica ed in intimo rapporto coll'accennata superficie, occupando la parte interna del lobo destro, ed acquistando rapporti colla parte inferiore ed esterna del bulbo. Il tumore è come avvolto da una specie di capsula che si continua lateralmente colla pia madre. Rimosso il tumore (che per un piccolo punto è aderente alla base del cranio), si nota nel lobo cerebellare destro come un'escavazione discretamente profonda, che riproduce la forma del tumore, e che presenta la pia madre ispessita ed iperemica. La sostanza corrispondente del cervelletto, ed in minima parte quella del ponte e del bulbo è atrofica. Il bulbo è spostato dal tumore verso sinistra, nel qual lato si presenta come ruotato alquanto sul suo asse.

Esso forma con una linea che congiunge la parte media del ponte col punto medio della incisura posteriore, un angolo di 28°.Il bulbo nella sua parte più alta si mostra a destra compresso dal tumore cerebellare, sporgente quivi dalla linea mediana.

Il tumore nella sua evoluzione ha interamente distrutto l'amigdala ed il lobulo digastrico dell'emisfero, ha compresso notevolmente il peduncolo cerebellare medio dello stesso lato nella sua faccia anteriore, nonchè il lobulo del pneumogastrico nella sua parte antero-inferiore.

Base del cranio. — In vicinanza del forame occipitale, a destra, il tumore presenta aderenze colla parte corrispondente della dura madre, che si presenta molto iperemica e saldamente attaccata all'osso.

Staccate le aderenze, si scorge che quest'ultimo è usurato alquanto in un piccolo tratto e superficialmente, per l'estensione di un centesimo.

Torace. — Nulla a notarsi, ad eccezione di una pulmonite ipostatica.

Addome. — Nessuna alterazione, tranne che nei reni. Questi presentano volume normale, però sono un po' deformati, specie nel margine convesso, il quale sembra risultante da due linee convergenti e formanti un angolo ottuso nella parte mediana, dove s'incontrano. La consistenza ne è aumentata e mostransi iperemici. La superficie non è interamente liscia, e la capsula un poco aderente, specialmente in certi punti, dove non si lascia staccare senza portare lacerazioni della sostanza renale. Alla superficie di taglio in qualche punto si nota un assottigliamento della sostanza corticale.

Reperto istologico. — I pezzi sui quali furono praticate le indagini istologiche furono i seguenti: tumore, cervelletto, peduncoli cerebellari medi, bulbo e midollo spinale. Mentre il tumore ed il cervelletto furono messi in formalina 10 %, il midollo spinale fu tutto fissato in liquido di

Müller, e degli altri pezzi parte nell'uno, parte nell'altro fissatore. I liquidi furono cambiati diligentemente, specie nei primi giorni, e, consecutivamente, tranne che per alcuni pezzetti di peduncoli, di bulbo e di midollo spinale, fu proseguito l'indurimento in alcool. L'inclusione fu praticata parte in paraffina, parte in celloidina. I metodi di colorazione adoperati furono: quello comune al carminio (boracico, alluminato, picro) ed all'ematossilina (em. alluminata, emallume), quello di Nissl (tanto al bleu di metilene che alla tionina) quello di Marchi e quello di Weigert colla modificazione di Pal.

a) Tumore. — Sarcoma parvi-globo-cellulare, nascente dalla pia madre e molto vascolarizzato in qualche punto della sua massa. I vasi si presentano assai dilatati, ripieni di globuli rossi e con pareti sottili; attorno ad essi il connettivo di sostegno è abbondante. Qua e là notasi qualche piccola zona di degenerazione mucosa.

b) Cervelletto:

1° *Lobo destro.* — Praticando una sezione vertico-laterale, scorgesi che il nucleo dentato è in massima parte distrutto, essendo rimasta al suo posto una sottilissima lamella di sostanza grigia, che non ne ha più la forma caratteristica; notasi inoltre come la corteccia cerebellare di questo lobo in corrispondenza della superficie superiore di esso è molto assottigliata in confronto della corrispondente dell'altro, evidentemente per la compressione esercitata dal tumore che si sviluppava dal basso.

All'esame microscopico della sostanza cerebellare nel punto della maggiore compressione, in una sezione verticale interessante il residuo del nucleo dentato, rilevasi che manca, come si è detto, ogni traccia di corteccia della superficie inferiore, ed è molto ridotta la sostanza midollare; questa nel punto di contatto col tumore mostrasi un po' rarefatta e meno fortemente del resto colorabile coi colori di carminio. Non vi è aumento della nevroglia. La benderella di sostanza grigia che rappresenta il nucleo dentato è costituita di cellule in evidente cromatolisi, alcune delle quali presentano rigonfiamento e lateralizzazione del nucleo con nucleolo visibilissimo, mentre altre sono costituite da un grossissimo nucleo vescicolare senza visibile nucleolo, circondato da una sottile zona protoplasmatica con colorazione diffusa. Nella corteccia della superficie superiore, esaminata a piccolo ingrandimento, rilevasi una diminuzione notevole del numero delle cellule di Purkinje rispetto al normale. Nei preparati colorati col metodo di Nissl ed esaminati a forte ingrandimento, queste si mostrano nel maggior numero normali per la loro struttura, altre in lieve grado di cromatolisi, altre infine con dissoluzione completa della sostanza cromatica, con nucleo ingrossato ed alterato nella forma, con nucleolo intensamente colorato. Anche in altri punti del lobo destro, dove macroscopica-

mente non notasi alterazione alcuna, la corteccia, colorata col metodo di Nissl, presenta notevole diminuzione delle cellule di Purkinje e lieve alterazione di alcuni degli elementi rimasti.

2° *Lobo sinistro.* — Anche qui diminuzione delle cellule di Purkinje; quelle che vi si trovano conservano nel maggior numero la forma e la struttura normale, come anche assumono normalmente la colorazione; qua e là degli elementi in istato di cromatolisi, qualcuno dei quali presenta anche rigonfiamento e lateralizzazione del nucleo.

3° *Verme.* — Gli stessi fatti che nel lobo cerebellare sinistro.

c) Peduncoli cerebellari medi. — Ad una sezione di essi notasi ciò che è stato rilevato precedentemente, cioè che mentre quello di sinistra conserva la forma normale, il destro è tanto appiattito da mostrarsi nella sezione come una banderella. All'esame dei preparati allestiti coi metodi di Marchi e di Weigert-Pal appaiono tanto nell'uno che nell'altro molte fibre degenerate, colla differenza che in quello di destra esse sono in numero molto maggiore ed in grado molto più avanzate di degenerazione, che nell'altro.

d) Bulbo:

1° *Sezione all'altezza dei nuclei del glosso-faringeo e del vago.* — La sezione fatta a questo livello rivela una notevole differenza tra la metà destra e la sinistra: mentre quest'ultima conserva normale la estensione e regolari i contorni, la destra presentasi più ristretta e con contorni irregolari. L'assottigliamento di questa è maggiormente accentuato nella parte esterna e segnatamente nel corpo restiforme, il quale in alcune sezioni è ridotto ad una sottile banderella. Anche ad occhio nudo rilevasi che l'oliva destra è alquanto schiacciata e ridotta, mentre quella di sinistra conserva le sue normali caratteristiche.

All'esame delle sezioni colorate coi comuni colori di carminio, coll'ematossilina e sopratutto col metodo di Nissl, si mettono in evidenza le seguenti particolarità: le cellule costituenti l'oliva sinistra e gli altri gruppi cellulari centrali normali sotto ogni rapporto, nelle parti corrispondenti del lato opposto gli elementi cellulari si trovano invece per la maggior parte alterati e presentanti una cromatolisi evidente, ingrossamento e lateralizzazione del nucleo, prolungamenti non bene evidenti. I nuclei d'origine dei nervi cranici, scaglionati sotto il pavimento del IV ventricolo (VIII, IX, X) presentano le alterazioni sopra accennate in entrambi i lati, ma con grandissima prevalenza dal lato compresso.

Nella parte esterna della metà destra le sezioni hanno assunto più debolmente la colorazione; internamente poi al corpo restiforme di questo lato trovasi una listerella obliqua più intensamente colorata, costituita da proliferazione nevroglica.

Coi metodi di Weigert-Pal e di Marchi rilevasi (fig. 1ª): profondamente degenerato il corpo restiforme di destra; degenerazione notevole del maggior numero delle fibre arciformi interne dello stesso lato, le quali, in parte attraverso l'oliva e la paroliva interna, nel maggior numero direttamente, si portano verso il rafe; alcune di esse lievemente degenerate si seguono nella sezione sinistra fino nell'interno dell'oliva di questo lato; del resto anche in questa metà è notevolmente degenerata la sostanza reticolare in vicinanza del rafe.

In corrispondenza del decorso delle fibre arciformi esterne anteriori (esternamente alle olive) notasi una zona in istato di degenerazione, molto più estesa ed avanzata a destra, pur essendo abbastanza notevole a sinistra.

Qualche fibra degenerata in corrispondenza della parte interna e dell'estremità esterna della piramide anteriore di destra; altre, anche in piccol numero all'estremità esterna di quella sinistra.

2º *Sezione subito sotto le olive.* — Non si riscontra più quella grave alterazione di forma della sezione riscontrata nella parte alta del bulbo: solo si apprezza che la metà destra è meno sviluppata della sinistra.

I nuclei di Goll e di Burdach e quelli rappresentanti le corna anteriori non presentano alterazioni apprezzabili. Anche qui si nota un discreto numero di fibre degenerate sparse qua e là: degenerata notevolmente la parte interna del fascio di Goll di sinistra e nello stesso lato il fascio cerebellare laterale ed una parte della *substantia reticularis*: a destra vi è degenerazione di una piccola zona corrispondente al fascio cerebellare; notelissima invece quella che occupa quasi tutta la sostanza reticolare.

e) *Midollo spinale:*

1º *Parte superiore della regione cervicale* (fig. 2ª). — Guardando anche ad occhio nudo una sezione condotta a quest'altezza, appare evidente un'asimmetria delle due metà: la destra è molto più sviluppata della sinistra tanto per la sostanza bianca, che per la grigia.

Ad un esame fatto a piccolo ingrandimento notasi che il solco mediano anteriore ad 1 mm. circa dal suo limite posteriore si biforca, dando luogo a due piccoli solchi, dei quali uno si addentra alquanto nella sostanza bianca del cordone anteriore sinistro, e l'altro più sviluppato, occupa la parte corrispondente alla metà destra della commessura bianca anteriore, accompagnato dalla pia madre. Tra questi due solchi secondari sporge un piccolo cuneo di sostanza bianca.

A destra la conformazione della sostanza bianca e grigia si presenta normale, e così i loro rapporti: a sinistra invece si nota eterotopia della sostanza bianca. Infatti alcuni fasci di fibre penetrano fra il nucleo anterointerno e l'antero-esterno, e fra questo ed il laterale del corno anteriore. Anche all'esterno le fibre non seguono un decorso regolare, ma sono in

parte variamente intrecciate. L'esame dei preparati coi metodi di Marchi e di Weigert-Pal ha messo in evidenza quanto segue: qualche rara fibra degenerata sparsa nei cordoni anteriori dell'uno e dell'altro lato; degenerazione notevole dell'estremità antero-interna di quello di sinistra, notevole degenerazione della zona di Lissauer d'ambo i lati, ma più estesa ed avanzata a destra. Nel cordone laterale sinistro osservasi: fortemente degenerato il fascio cerebellare diretto e la sostanza bianca eterotopica; degenerazione di alcune fibre in corrispondenza del fascio di Gowers, di molte costituenti il fascio fondamentale. Nel cordone laterale destro oltre alla degenerazione che interessa, ma in minor grado che a sinistra, il fascio cerebellare, qualche fibra degenerata sparsa qua e là. Qualche fibra degenerata nei cordoni posteriori, specialmente a sinistra, in vicinanza del solco longitudinale posteriore.

2° *Rigonfiamento cervicale all'altezza del VII nervo cervicale.* — Anche qui è presente il prolungamento laterale destro del solco longitudinale anteriore, con assenza della metà destra delia commessura bianca anteriore. Corno anteriore sinistro più sviluppato del resto della sostanza grigia: da questa parte l'uscita della radice posteriore si fa più lateralmente, cioè molto più lungi dal solco longitudinale posteriore, che la corrispondente di destra. Non si nota in questa sezione l'eterotopia della sostanza bianca osservata nella sezione precedente. Qualche fibra degenerata sparsa quà e là nei cordoni anteriori e laterali: degenerazione spiccata all'angolo antero-interno del cordone laterale sinistro e nella zona di Lissauer dei due lati (prevalentemente a destra) ed in corrispondenza del fascio cerebellare diretto dell'una e dell'altra parte. Qualche rara fibra degenerata nei cordoni posteriori, e specialmente a sinistra lungo il solco longitudinale posteriore, ed all'angolo postero-interno di destra.

3° *Parte media del midollo dorsale all'altezza del VII nervo dorsale.* — Nessuna traccia della descritta anomalia. Qualche fibra degenerata sparsa, specie nei cordoni anteriori e laterali; un po' più accentuata la degenerazione in corrispondenza del fascio cerebellare diretto e della zona di Lissauer d'ambo i lati.

4° *Rigonfiamento lombare all'altezza del II nervo lombare.* — Poche fibre degenerate nella zona di Lissauer dell'uno e l'altro lato. Il resto normale,

Esposti con sufficente ampiezza i risultati dell'esame anatomo-patologico ed istologico, valutiamone la importanza dal punto di vista della Fisiologia e della Clinica.

Nel caso nostro la lesione fondamentale era nel lobo cerebellare destro reso atrofico dalla compressione del tumore che in esso si scavò come

una nicchia. Il verme ed il lobo cerebellare sinistro non mostrarono alcuna alterazione macroscopica, ed all'esame istologico solo lieve diminuzione del numero delle cellule del Purkinje e cromatolisi di qualcuno degli elementi rimasti. Se noi vogliamo trovare la genesi di tali fatti pare non debba nascere alcun dubbio nell'ammettere che il tumore abbia esercitata la sua azione diretta unicamente sul lobo cerebellare destro, e che per la esistenza in esso di fibre commessurali provenienti dal lobo opposto e dal verme, ne siano venute secondariamente per la distruzione di tali fibre le alterazioni di lieve entità e di vario grado riscontrate nelle cellule di Purkinje di queste parti del cervelletto non direttamente colpite dal tumore. D'altra parte noi abbiamo riscontrate delle lesioni nei peduncoli cerebellari che è necessario discutere. Invero in esse noi dobbiamo distinguere due ordini di alterazioni: quelle primitive, dovute cioè alla compressione esercitata dal tumore, da quelle secondarie che debbonsi alla degenerazione delle fibre ad ansa, consecutiva alla distruzione del lobo cerebellare destro. Dove il neoplasma poteva esplicare direttamente la sua azione? Senza dubbio sul peduncolo cerebellare destro: ne fa fede la sua ubicazione ed il mostrarsi compresso, appiattito e con degenerazione più avanzata che quello del lato opposto. Le lesioni dell'altro peduncolo sono certamente dovute alla lenta e graduale distruzione del lobo destro. Per compressione del peduncolo destro si sono avute secondariamente lesioni degli elementi cellulari nel lobo cerebellare sinistro. Cosicchè, per riassumere, così dovettero cronologicamente succedersi le lesioni; lenta atrofia del lobo cerebellare destro, lenta compressione del peduncolo medio dello stesso lato, degenerazione di fibre appartenenti all'altro peduncolo, lesioni in alcune cellule di Purkinje del verme e del lobo cerebellare sinistro,

Che la lesione del lobo destro sia anteriore a quella del peduncolo corrispondente non può cadere ombra di dubbio; l'essersi svolto il tumore dalla pia madre del cervelletto e l'aver in esso determinata una distruzione così notevole, ci dispensa da una più minuta analisi della questione.

Stabilita così la successione delle varie lesioni resta ancora a chiarire un punto molto importante: la sintomatologia cerebellare spiccata che abbiam potuto osservare e descrivere nel nostro caso teneva alla distruzione del lobo destro, od alla compressione del peduncolo cerebellare dello stesso lato? O non era piuttosto dipendente dalle lesioni istologiche del verme? Per risolvere agevolmente tali problemi, bisogna anzitutto tener conto della neoplasia: essa nacque dalla pia madre e non dovette restar molto tempo senza effetto, tanto più che il primo sintomo dell'affezione in parola fu la cefalea occipitale. Quasi contemporaneamente manifestavasi la vertigine, poco dopo il movimento coatto, quando ancora non eravi traccia di grave aumento della pressione endocranica; quando

cioè il neoplasma scavavasi lentamente la sua nicchia nel lobo cerebellare verso cui era portato dalla vicinanza e dal trovare minore resistenza che nelle parti vicine.

Per l'esclusione del verme nella produzione della sindrome clinica nel nostro caso basta considerare che le alterazioni in esso riscontrate non solo sono in esse lievissime e tali da non poter mai produrre effetti così ragguardevoli, ma si dovettero produrre tardivamente essendo esse indubbiamente secondarie.

Quella parte della sintomatologia che appariva schiettamente cerebellare traeva adunque origine dalla lesione messa in evidenza dal reperto anatomico. Nei primi mesi della malattia essa era perciò soltanto dovuta ad una lenta compressione e consecutiva atrofia del lobo destro del cervelletto. In tale periodo si andava lentamente manifestando la sindrome cerebellare senza il corteo secondario dei fatti irritativi che si osservano nelle emiestirpazioni e che dipendono da interessamento acuto del fascio dei peduncoli. Nel nostro infermo comparvero, cioè, una rilevantissima astenia, ma non circoscritta unicamente agli arti corrispondenti al lato del tumore, ed una notevole atonia. L'atassia cerebellare era spiccatissima. Nei muscoli degli arti di destra non trovammo segni di distrofia più marcata che in quelli di sinistra. Inoltre nessun disturbo sensitivo, nè quell'eccitazione genitale che venne riscontrata da Luciani in parecchi degli animali sottoposti ad esperimento. In ultimo anzi notammo impotenza.

I dati clinici collimano quindi nelle linee fondamentali coi dati delle emiestirpazioni cerebellari. Nel nostro caso il neoplasma ha lentamente estinta la funzione normale del lobo cerebellare destro ingenerando la classica sindrome. Anche a norma del nostro caso clinico (e forse della Clinica) dobbiamo quindi affermare che « per gravi lesioni distruttive dei lobi cerebellari, senza evidente interessamento del verme, può generarsi la sindrome e segnatamante l'atassia ». La storia anamnestica ripetutamente accenna al fatto che assieme all'incertezza dell'equilibrio è andata di pari passo la sensazione di stanchezza, e l'infermo, per quanto ripetutamente interrogato, ha detto che anche a causa di essa non ha potuto più attendere alle sue occupazioni.

Se si tolgono i sintomi rivelatori dell'interessamento della meninge, dalla quale nasceva il tumore, si vede chiaramente che quelli che si dovevano e si debbono ritenere come significativi della deficenza cerebellare sono precisamente l'atassia e l'astenia. Noi non intendiamo affatto di studiare le varie teorie dell'atassia cerebellare al lume del nostro caso: ci basta solo di affermare che la legge diagnostica formulata da Nothnagel non riceve conferma dal caso nostro, a meno che non si voglia supporre che la lesione del lobo destro esercitasse un'influenza sul verme puramente

dinamica, dalla quale traesse origine la sindrome. Ma ciò sembra a noi un ardimento e non una deduzione a filo di logica.

Un altro punto importante rivela il nostro interessante documento clinico: quello cioè della completa assenza di segni che rivelassero che il lobo cerebellare sinistro interveniva con fenomeni di compenso. La lenta estinzione dell'attività funzionale del lobo cerebellare destro dovuta alla graduale atrofia prodotta dalla compressione del tumore, era una condizione favorevole al determinarsi nel lobo superstite di una vicarietà funzionale, tanto più che, sulle prime, le parti colle quali il cervelletto ha rapporti di contiguità non si mostrarono alterate. Orbene non si ebbe nemmeno il più lontano accenno di tale vicarietà funzionale. I fenomeni atassici nel caso nostro si svolsero in quel periodo della malattia nel quale solitamente essi ricorrono. Ciò prova quindi che nessun compenso accennò a manifestarsi: dobbiamo perciò riconoscere che anche qui si conferma il dato sperimentale « che negli animali emi-scerebellati fu sempre rilevabile un forte complesso di fenomeni residuali di deficenza non compensati » (Luciani).

*
* *

Il secondo gruppo di sintomi che cominciò a manifestarsi dal 6° mese d'inizio della malattia fondamentale, merita, come più addietro avvertimmo, un'attenta e minuta disamina per l'interesse diagnostico che ha presentato. Ricordiamo.

I disturbi disartrici, primi ad apparire, andarono lentamente aggravandosi col progredire dei sintomi dell'affezione cerebellare. Mai presentarono interruzioni anche brevi. Il disturbo della salivazione si presentava così pertinace e così molesto che l'infermo più volte ci richiese aiuto. La saliva densa filante, di reazione alcalina usciva copiosamente dalla bocca. Il polso si presentò un po' più frequente del normale, ma mai, nemmeno fugacemente, aritmico. La sua frequenza fu talvolta notevole; 106 al minuto; una sol volta, raro, 58 al minuto. Come risultò dal tracciato che abbiamo raccolto essa fu proporzionale *quasi* sempre alla temperatura dell'infermo (fatta naturalmente ragione della debolezza progressiva nella quale per la malattia piombava l'infermo), ma sproporzionata, specie negli ultimi periodi, al respiro. Anzi osservando attentamente le grafiche dalle quali sono rappresentate, si è visto che dal 1° luglio fino al 24 agosto esse procedono parallele; dal 24 agosto al 31 esse si allontanano e mentre il polso sale a 104, il respiro scende a 5 atti al minuto (e la temperatura si rende leggermente febbrile). Dal 31 agosto al 16 settembre nuovamente si riprende il parallelismo, salvo qualche lieve oscillazione, ma poi nuovamente sl allontanano tantochè il 16 settembre

mentre le pulsazioni salgono ad 84, le respirazioni scendono a 5! Nel periodo terminale mentre queste ultime si vedono rapidamente aumentare di numero, le pulsazioni per lo contrario diminuiscono. Come si spiega tale contrasto colle leggi della fisiologia e della clinica?

Lo vedremo più innauzi.

Intanto dobbiamo ancora aggiungere che precisamente quando questi ultimi si appalesarono, anche le urine andarono modificandosi sia nella quantità che nel proporzionale rapporto dei costituenti.

Ora tutto questo complesso sintomatico che sorge con una fisionomia così particolare, quasi sul finire, o dopo un buon cammino percorso da una affezione neoplastica del cervelletto, in che trova il suo momento nosogenico? La risposta che scende naturale da una sommaria considerazione dei sintomi è che essi traggono origine da una lesione bulbare. Se poi si spinge più addentro l'analisi si vedrà che la ipotesi emessa è l'unica e sola possibile. I disturbi disartrici sono appunto quelli che complicano le affezioni neoplastiche del cervelletto. La parola è strascicata, nasale con leggerissima tendenza allo scandimento. Ora è appunto in questi casi che si è visto, anche con indagini microscopiche, che vi era interessamento dei nuclei del mesocefalo. La scialorrea così rilevante e continua nel caso nostro merita un attento esame. Essa si palesò subito dopo i disturbi disartrici e prima assai di quelli della deglutizione che furono, in realtà, degli eventi terminali. Dovendosi perciò escludere una paralisi labio-glossa; dovendosi pure escludere che fossero presenti disturbi vaso-motori, o lesioni in prossimità delle glandule salivari, o nelle glandule stesse, dobbiamo ritenere assai probabile, se non certo, che la scialorrea fosse dovuta all'eccitazione del centro salivare situato nel bulbo, come hanno sostenuto Kayser e Hallopeau e come risulta anche da uno studio assai bene condotto dal dott. Acquaderni sulla secrezione salivare nelle malattie nervose. Che poi i disturbi del cuore e del respiro avessero origine bulbare, non vi è, per noi almeno, dubbio alcuno. In vero in simili casi i primi si estrinsecano, se lievi, con modificazioni nella frequenza dei battiti soltanto ad una lieve oppressione di respiro. Nel nostro infermo si ebbe una moderata frequenza con aumenti parossistici (106) ed anche una fugace sincope. I disturbi del respiro nelle lesioni bulbari sono ben noti: il fenomeno di Cheyne-Stokes ne è il più grave. Non si è però ancora descritto una forma morbosa del respiro, come quella del nostro Schianta, e che dal bulbo, in difetto assoluto di altre valevoli ragioni, doveva ben originare. Però sorprende il fatto che la irregolarità e la estrema lentezza che caratterizzarono il tipo del respiro, non sia stata costante! Evidentemente a lunghi periodi di normale eccitabilità del centro del respiro, altri ne seguivano nei quali essa profondamente diminuiva. Da che

dipendeva un tale fenomeno? Quale il suo meccanismo generatore? Evidentemente questa domanda implica una risposta che potrebbe anche valere per tutti i sintomi bulbari precedentemente esaminati; ma prima di darla crediamo opportuno di accennare ai modi diversi coi quali si può spiegare l'interessante fenomeno. Al certo, questa rarità del respiro doveva prodursi per diminuita eccitabilità del centro omonimo. Ma per quale cagione si presentava essa a periodi? Doveva considerarsi come l'effetto di una fugace lesione materiale del centro respiratorio, oppure di un semplice e transitorio disordine dinamico? O si doveva piuttosto pensare ad ostacoli che la corrente centrifuga dal centro bulbare ai muscoli respiratorii trovasse nel suo cammino? O si trattava di un ricorrente fenomeno tossico d'origine renale? La risposta a tutti questi quesiti dobbiamo chiederla al reperto anatomico ed istologico. Eravi nel bulbo una lesione da riguardarsi quale unica responsabile di tutto il complesso sintomatico in esame? E se sì, di quale importanza, di quale natura? Unica o multipla?

Il responso scende legittimo dal reperto macroscopico e microscopico del bulbo. La metà destra di questo, spostata, appianata e compressa, appariva più sottile della sinistra; l'assottigliamento era maggiore in corrispondenza del corpo restiforme ridotto ad una sottile banderella. L'oliva destra era schiacciata. Dei nuclei grigi scaglionati nel pavimento del IV ventricolo, apparivano lesi bilateralmente quelli dell'VIII, IX e X paio di nervi. Si constatarono anche lievi alterazioni di fasci fibrosi, ma disseminate e prevalentemente nella sezione sinistra del bulbo: i fasci di Goll, il fascio cerebellare diretto, la sostanza reticolare, specialmente a destra, furono le parti più notevolmente lese. Chi conosce la complessità di struttura del bulbo, di questo « centro dei centri » comprenderà come non sia facile una più precisa delimitazione della lesione. Ma in verità ciò che subito interessa è che il bulbo fu trovato leso, e che perciò la sindrome, presa nel suo insieme, ha un fondamento materiale. Però mentre risulta chiaro che i disturbi disartrici ebbero origine da lesioni nucleari del IX e quelli del cuore da una lesione lieve del nucleo del vago, non riescono facilmente spiegabili quelli del respiro perchè nelle zone ritenute come « centro della respirazione » non fu trovata alcuna lesione apprezzabile. E allora? Ricordando intanto che quando il respiro si faceva raro, il polso diveniva più frequente si potrebbe supporre che entrambi i fenomeni dipendessero dall'unica lesione del vago. Ma sappiamo che quando interviene paresi del X la tachicardia si associa a moderata frequenza del respiro consociata a dispnea (Cardarelli); oppure si osserva la normale frequenza (Riegel, Benzen). Ciò che si riscontrò nel caso nostro fu precisamente l'opposto. E allora ricordando che la bradipnea aritmica si manifestava a periodi si potrebbe supporre che dipendesse da temporanee

modificazioni di circolo, da ischemie dovute a bruschi risalti della compressione del bulbo consecutivi a *poussées* di accrescimento del tumore cerebellare. Non è il sangue il naturale stimolatore del centro del respiro? In realtà osservammo che quando il descritto rallentamento si determinava, l'infermo presentava più vive le sue sofferenze! Il contemporaneo intervento di un'accresciuta frequenza del polso si può spiegare ammettendo che la compressione stessa si esercitasse, come del resto ben doveva avvenire, anche sulle altre parti del bulbo, il nucleo del vago compreso. Stabilito l'adattamento alla nuova situazione creata dalla *poussée* del neoplasma, il fenomeno si dileguava per ricomparire al ripetersi della medesima cagione. Non riteniamo giusto il concedere importanza nella produzione del fenomeno e quali cagioni secondarie, nè alla lesione del vago per le ragioni già esposte, nè alla difficoltà che potesse essere creata alla corrente respiratoria dal centro ai muscoli omonimi per la compressione ai fasci del bulbo; nè alle anomalie di rapporto per la sostanza bianca e grigia trovata nel midollo cervicale, là dove si ammette esistano centri ausiliari del respiro.

La durata relativamente breve del fenomeno, il ripetersi a periodi irregolari e quando più infierivano le sofferenze, l'essere tali sofferenze logicamente riferibili ad accrescimenti del neoplasma e questi potendosi, nella evoluzione dei sarcomi, verificare a distanza di tempo irregolari (come il ripetersi degli accessi di bradipnea), rendono fondata la nostra affermazione che cioè il fenomeno singolare si dovesse a bruschi risalti della compressione del bulbo prodotta dal neoplasma cerebellare.

Ma non potrebbe forse essere l'espressione di ricorrenti uremie da insufficenza renale? I reni si presentarono in realtà con chiazze circoscritte di nefrite sclerotica. Ma a tale lesione non possiamo concedere che poca o punta importanza perchè non avevasi quella poliuria con rara e fugace albuminuria che s'accompagna inevitabilmente al rene sclerotico; nè quella ipertrofia del ventricolo sinistro che gli è compagna quasi inevitabile. L'oliguria non dovevasi nè ad insufficienza cardiaca, nè a complicanze parenchimatose della lesione a chiazze del rene. Si potrebbe forse pensare alla insufficenza renale pura quale preparatrice e determinante di questi transitori attacchi di lentezza del respiro, aventi perciò causa uremica? Ma anche trascurando il fatto che nell'urina la quantità dell'urea non era diminuita gran fatto, c'è da chiedersi perchè il fenomeno non si è presentato più costante ed associato a quella sete d'aria, a quell'ambascia profonda che accompagnano la forma respiratoria? E non è la dispnea con accresciuta frequenza del respiro la caratteristica manifestazione dell'uremia respiratoria?

Ma ci sembra inutile, per scoprire il vero, di correre ancora di

ipotesi in ipotesi. La oliguria è sintoma così frequente nelle affezioni del bulbo da far supporre in questo la esistenza di un centro moderatore della secrezione renale!

Concludiamo quindi coll'affermare che nella compressione e spostamento del bulbo la bradipnea aritmica può costituire un segno sintomatico di significante valore diagnostico.

Messina, gennaio 1902.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

FIG. 1ª. *Bulbo.* Sezione all'altezza dei nuclei del glosso-faringeo e del vago. - (Marchi).

A) Lato sinistro - *B*) Lato destro.

a) Corpo restiforme - *d*) con molte fibre degenerate.

b) Fibre arciformi interne in gran parte degenerate.

c) Peduncolo dell'oliva sinistra contenente alcune fibre degenerate.

d) Sostanza reticolare in vicinanza del rafe notevolmente degenerata.

e) *f*) Fibre degenerate in corrispondenza della parte interna - e -, *e*) dell'estremità esterna - *f*) della piramide anteriore di destra.

g) Fibre degenerate in corrispondenza dell'estremo esterno della piramide anteriore di sinistra.

h) Zona in istato di degenerazione avanzata, molto più estesa a destra - *h'*) e corrispondente al decorso delle fibre arciformi esterne anteriori.

FIG. 2ª. *Midollo spinale.* Sezione in corrispondenza della parte alta della porzione cervicale. (Marchi).

A) Lato sinistro - *B*) Lato destro.

a) Solco longitudinale anteriore, prolungantesi a destra in corrispondenza della commessura bianca.

b) Nucleo laterale del corno anteriore di sinistra spostato e separato dal nucleo anteriore - *c*) da sostanza bianca ivi intramessasi, ed in parte degenerata.

e) Degenerazione notevole in corrispondenza dell'estremo antero-interno del fascio piramidale di sinistra.

f) Fibre degenerate occupanti in parte la sede del fascio di Gowers e nel maggior numero il fascio fondamentale del cordone laterale.

g) Fibre degenerate in corrispondenza del fascio cerebellare diretto.

h) *h'*) Degenerazione notevole, maggiore a destra - *h'*) in corrispondenza della zona di Lissauer.

Fig. 1.

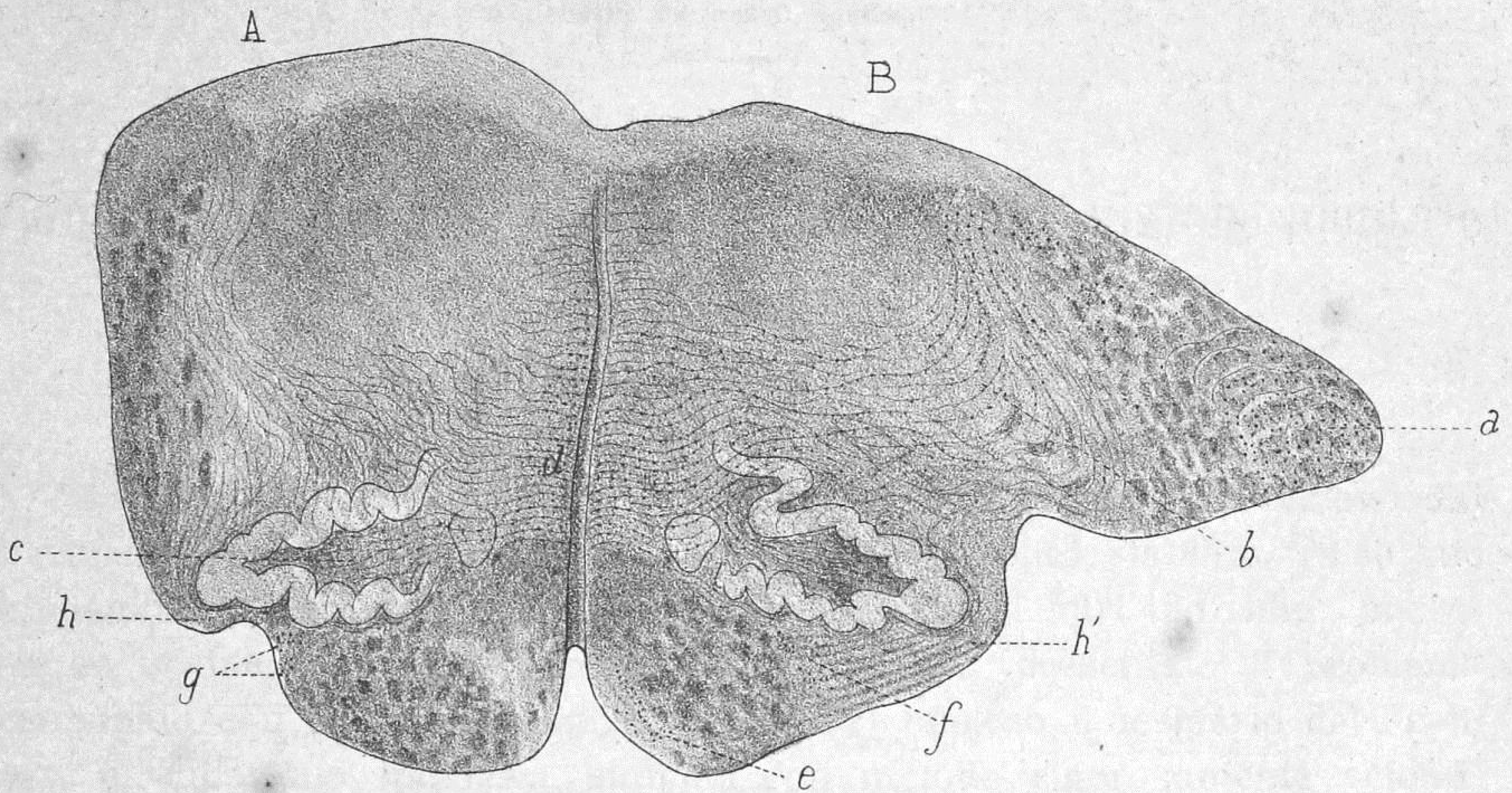
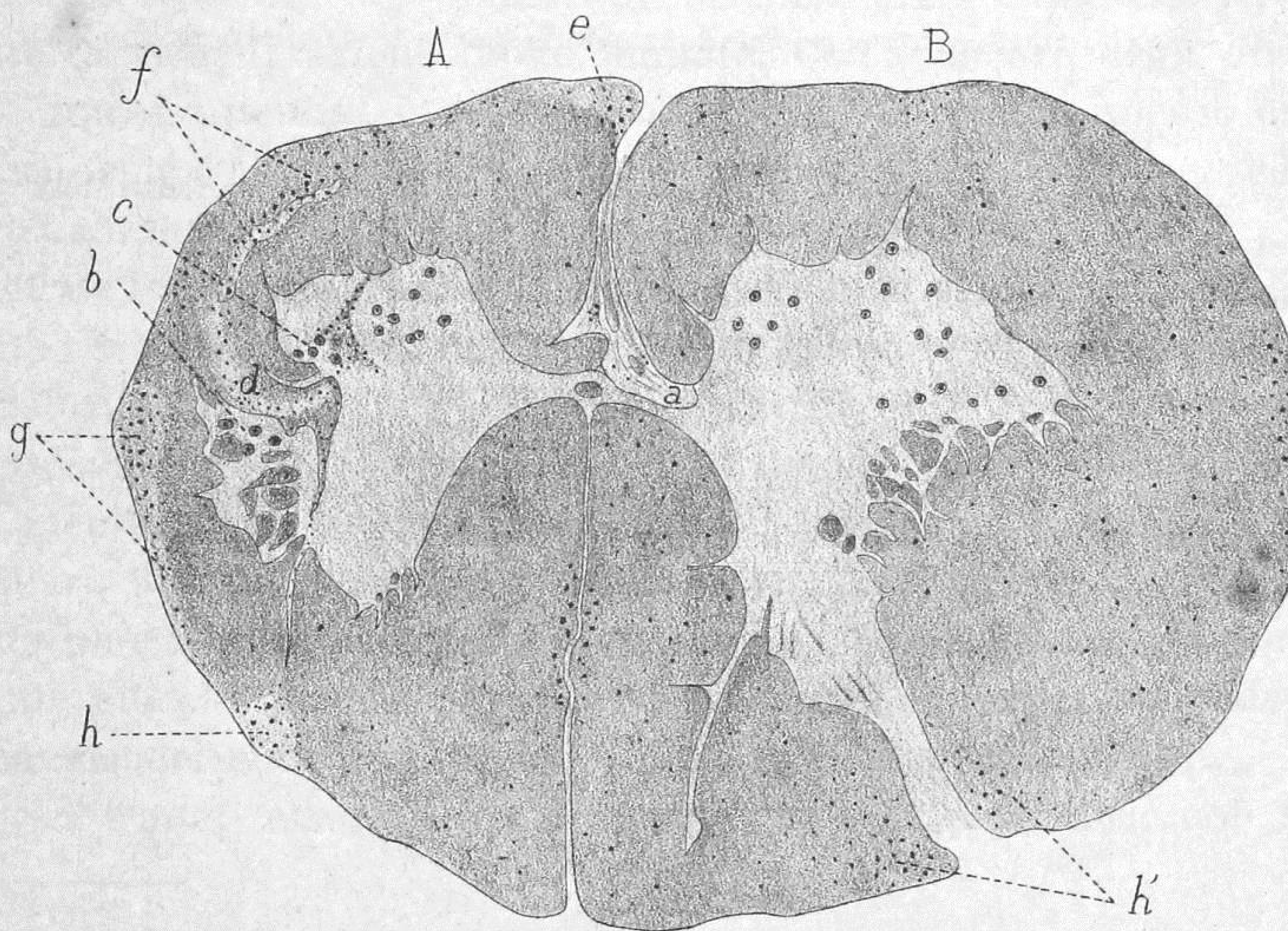


Fig. 2.



E. Battisti lit. Roma.

G. Florio d.

II.

OSPEDALE DI SANTA MARIA DELLA PIETÀ IN ROMA
diretto dal prof. C. BONFIGLI

Contributo allo studio della perdita della visione mentale

per

il prof. A. GIANNELLI e il dott. G. TOSCANI.

La esistenza delle immagini mentali è stata messa in rilievo dal Fechner (1), che espose i risultati di un confronto stabilito fra le sue immagini mnemoniche ottiche e quelle di diversi altri individui, accennando in fine al grande interesse che avrebbe presentato il problema esaminato con metodo statistico. Galton (2) effettuò il desiderio del Fechner, e dalla sua inchiesta, stabilita con metodo rigorosamente scientifico, risultarono fatti importanti, che segnarono un'epoca nella storia della psicologia: la facoltà di visualizzare, di raffigurarsi cioè mentalmente un oggetto del mondo esteriore, è più forte nelle donne che negli uomini; è più elevata, sebbene non di molto, nei ragazzi delle scuole pubbliche che negli uomini. Gli uomini di scienza, presi come classe, hanno un potere di visualizzazione molto limitato. Coll'avanzare degli anni tale facoltà non si attenua; è certo però che nell'età adulta spesso cresce immensamente l'abitudine di pensare mediante idee astratte, ed il potere di visualizzazione ne viene allora danneggiato.

Il Galton concluse che una prontissima ed esatta percezione di quadri mentali è antagonistica coll'acquisto di abitudini di pensiero generalizzato ed astratto.

Questa facoltà di visualizzazione (visione mentale) di rappresentarsi cioè mentalmente le città, i monumenti, i paesaggi veduti, gli oggetti più familiari, il viso di parenti e degli amici, può andare perduta; ed il paziente allora è impotente a rievocare volontariamente tutto ciò che ha veduto, ciò che prima era impresso profondamente nell'animo suo, la immagine dei suoi cari, dei suoi figli, degli oggetti esteriori.

Nei trattati classici di neuropatologia e di psichiatria non si parla di

(1) FECHNER. *Psicologia*, capitolo XLIV.
(2) GALTON. *Inquiries in to human faculty*. Mc. Cosh and Osborne. — Princeton Review, 1884.

tale potere e della possibile perdita di esso, la quale non può essere indifferente per le rimanenti funzioni mentali. Nella letteratura però esistono tre sole osservazioni, per quanto a noi è stato possibile ricercare, in cui i pazienti presentarono tale fenomeno morboso: la prima è dello Charcot (1), pubblicata dal Bernard, della quale ci è stato impossibile procurarci la comunicazione originale; le altre due appartengono rispettivamente al Cotard (2) ed a Cotard e Falret (3).

Noi abbiamo avuto occasione di osservarne recentemente un'altra, in cui la perdita della visione mentale ha iniziato e dominato la scena fenomenologica; avendone seguita l'evoluzione la riferiamo interamente, data la rarità e la importanza del caso.

C. G. E. Donna di 41 anni. Il padre è morto all'età di 62 anni ed ha presentato negli ultimi anni di vita disturbi psichici: rimaneva in silenzio per lungo tempo, aveva crisi di pianto, allucinazioni acustiche a contenuto ostile (il pubblico sparlava di lui), diceva di non essere più buono a nulla, e che tutto era finito per esso: la madre è vivente e gode salute buona; ebbe nove figli, dei quali sei morirono appena nati, due sono morti nel 1889, uno all'età di 39 anni per diabete, l'altro a 49 anni per pleurite.

La malata è nata nel 1861; da piccola andava soggetta a vertigini, dopo le quali cadeva in terra priva di sensi, per molto tempo, senza perdita di urina, senza morsicature della lingua, e senza cambiare di colorito. Questi fatti scomparvero quando s'iniziarono le funzioni mestruali, che sono state frequenti ed abbondantissime.

Andò a marito a 20 anni; non ha mai avuto aborti, non ha mai avuto figli. Il marito « molto nervoso » secondo le affermazioni della paziente, è di carattere violento, e spesso in casa questiona per sciocchezze e « manda per aria tutto »: di queste scene la malata aveva grande paura. Si è potuto stabilire che va soggetto ad eccessi convulsivi epilettici.

La E. risentì un grande dispiacere per la morte di due fratelli, avvenuta come si è detto nel 1889 a pochi mesi di distanza uno dall'altro (marzo-giugno). Cominciò poco dopo a soffrire di palpitazione di cuore; accusava un senso di confusione nella testa.

Nell'agosto dello stesso anno cadde un fulmine nella casa abitata dalla malata: lo spavento avutone aggravò lo stato di lei: temeva di non poter camminare per la strada, aveva paure ingiustificate. Nell'aprile 1900 una sera, mentre ballava, cominciò a provare vertigini; nel rientrare in casa, avendo già salito tutte le scale (3° piano) della propria abitazione, improvvisamente vide tutto nero, sentì un forte ronzìo e cadde in terra. Aiutata dal marito si rialzò e si mise in letto: non presentò subito dopo la caduta paresi o paralisi, nè disturbi del linguaggio: la paziente dice che vedeva male, incertamente, come attraverso la nebbia, e che solo al

(1) Bernard. Progrès médical, 21 juillet 1883.
(2) Cotard. *Perte de la vision mentale dans la mélancholie anxieuse.* — Archives de Neurol., 1884, n. 21.
Cotard. *Etudes sur les maladies cérébrales et mentales.* — Paris, 1891, pag. 345.
(3) Cotard. *Etudes*, etc. — Paris, 1901.

mattino seguente riacquistò intera la visione: rimase però un'ansia notevole, per la quale fu internata nel manicomio nel giorno successivo.

Esame obbiettivo. — Cranio di forma rotondeggiante, simmetrico, ricoperto da capelli radi castagno chiari.

Circonferenza orizzontale massima	504	mm.
Diametro antero posteriore	176	»
» trasversale massimo	137	»
» bizigomatico	114	»
» bigoniaco	102	»

La fronte è alta, un po' ristretta: la parte superiore della faccia è simmetrica: nel mascellare inferiore l'angolo di destra è più sporgente di sinistra. La pelle è pallida; le mucose visibili sono anemiche; il pannicolo adiposo è scarso; le masse muscolari sono poco sviluppate e flaccide. L'esame degli organi interni, toracici ed addominali è negativo. Peso del corpo kg. 66 (lordo).

L'esame neurologico, eseguito accuratamente, dà i seguenti risultati: nulla a carico dei nervi cranici: nulla a carico degli arti superiori ed inferiori: nulla a carico del tronco: la forza muscolare è limitata d'ambo i lati. La sensibilità generale e specifica è normale: il campo visivo pel color bianco, pel rosso e pel verde è normale; si osserva solo una diminuzione del visus in uguale grado per amendue gli occhi ($^1/_3$). Le pupille sono di media grandezza e reagiscono bene alla luce ed all'accomodamento: i riflessi rotulei sono normali: non vi è Romberg.

Esame psichico. — La malata si presenta correttamente e ordinata nella persona; ha i vestiti puliti ed i capelli assestati; tiene il capo inclinato in avanti e verso il lato destro, sta con lo sguardo basso; invitata a sedere lo fa, e rimane immobile col tronco appoggiato alla spalliera della sedia; gli arti superiori riavvicinati al tronco e le mani riunite su i ginocchi. Interrogata risponde subito a voce bassa, un po' monotona, con chiarezza alle varie domande. Ha piena ed esatta nozione del tempo e del luogo; sa dare tutte le indicazioni che riguardano la sua persona; la rievocazione dei varii gruppi di ricordo si compie bene, sia riguardo alla loro successione nel tempo, sia riguardo alla loro localizzazione nello spazio: non si nota alcuna differenza nella rievocazione dei fatti lontani e di quelli di data recente. Non esistono idee deliranti; come pure non vi è alcun disturbo sensoriale. D'umore abitualmente depresso non prende molta parte alla conversazione; ama stare lontano dalle altre malate, e tanto meglio se le si permette di trattenersi in una camera isolata, dove può abbandonarsi al suo dolore. Non presenta alcun disturbo nelle varie funzioni del linguaggio; la parola volontaria e la scrittura spontanea si compiono ugualmente bene, come pure la ripetizione delle parole ed il copiare la scrittura: normalmente si effettuano anche la scrittura sotto dettato, e la lettura ad alta voce, l'intelligenza della parola e della scrittura. Non vi è alcun disturbo nella rievocazione dei nomi di tutti gli oggetti che le si presentano o le si indicano (orologio, penna, carta, portamonete, porta, finestra, calamaio, tavola, chiave, oggetti di vestiario, ecc.), dei quali viene subito designato anche l'uso. Qualunque stimolo uditivo, olfattivo o gustativo richiama immediatamente il simbolo verbale corrispondente.

La malata si lamenta solo di non poter rievocare dentro di sè l'immagine del marito che essa ama tanto; essa « non si può ricordare, non sa raffigurarsi il profilo, le varie particolarità della figura di lui », come

si esprime la paziente. Presentandole la fotografia di suo marito la riconosce bene, e ne sa descrivere chiaramente le particolarità; però appena si allontana la fotografia, la paziente per quanto si sforzi di rievocare la figura di esso, non vi riesce. « Mio marito mi è uscito dalla mente » ripete più volte, quantunque essa gli voglia ancora bene come ai primi giorni del matrimonio. Non sa dire se il marito abbia o no i baffi, e se li ha, di che colore siano; non sa se la pelle sia liscia o butterata (vaiuolo), non sa dire se abbia i capelli e come li porti pettinati. Sa però rievocarne la voce; come vi pensa lo sente parlare.

Pensando ad esso ha notato che colla impossibilità di rievocarne l'immagine, manca pure quella emozione piacevole che accompagnava tale immagine fino alla settimana passata; emozione che però si suscita quando la paziente vede la fotografia, e molto più quando viene il marito a trovarla.

Essa lo attende con ansia; appena lo scorge da lungi lo riconosce immediatamente, e sul suo volto si manifesta un po' di benessere, le labbra si atteggiano al sorriso, e gli occhi sempre aperti seguono il marito in tutti i suoi movimenti; quando è vicino, gli va incontro festante, lo abbraccia, lo copre di baci e di carezze, e lo riguarda continuamente negli occhi, per cercare di imprimersene ancora una volta l'immagine adorata. Il momento della separazione è doloroso: essa lo abbraccia e lo saluta caramente, affettuosamente lo accompagna fino al punto in cui è permesso, e poi rimane immobile a guardarlo; come il marito ha voltato l'estremità del viale, la malata ricade nel suo stato di dolore. Qualche volta la paziente va insieme colle altre malate, ed allora sorride, prende parte alla conversazione, mostra una intelligenza pronta ed uno spirito fine ed arguto, che rende desiderata la sua compagnia. Basta che si presenti alla sua coscienza il disturbo che essa ha, perchè l'allegria se ne vada d'un soffio, lasciandola nel dolore più profondo.

Spesso si occupa con attività di lavori femminili, ed in quelli che richieggono una certa attenzione trova un po' di sollievo, perchè allora «dimentica la sua infelicità». Talvolta invece il pensiero continuo di essa la fa cadere in uno stato angoscioso: si lamenta a voce alta di essere malata, di avere un gran peso nel cuore, e va errabonda per la sala colle vesti in disordine, coi capelli disciolti, colle mani sul seno, implorando mercede da un Dio che non la sente, e che ha « inaridito le fonti del suo amore ».

La paziente riesce a descrivere molto bene la sua casa, la disposizione delle camere e l'arredamento di ognuna di esse; sa indicare bene tutti i rapporti che passano tra le varie vie che vi conducono; ordinandole di descrivere le vie che percorrerebbe da un punto qualunque eccentrico della città, per andare a casa propria, indicando le cose più importanti che incontrerebbe lungo il cammino, sa rievocare esattamente le relative immagini mentali ricche di particolari minutissimi. Prova qualche incertezza nel rievocare la figura dei fratelli morti di recente, o quella del babbo e della mamma.

Dopo circa un mese del suo internamento, un giorno, mentre stava affaticandosi intorno al pensiero di suo marito, le riuscì di potersene raffigurare il contorno del corpo e della faccia, vide mentalmente bene il colore dei pantaloni (una stoffa a quadretti bianchi e neri), il colore e la forma della cravatta (un nastro rosso); ma il corpo ed il viso, sopratutto l'adorato viso, erano avvolti come da una nebbia. Tale visione interna durò un istante, e poi si dileguò lasciando la malata immersa in un dolore pro-

fondo, inconsolabile «pieno di mistero» e come diceva la paziente «presagio di sventura». Nel giorno seguente si lamentava di non aver forze sufficienti per lavorare, di sentirsi stanca ed affaticatissima, di non esser più buona a niente, di non poter più cucire « di essere spostata ».

Accusò dolori vaganti, parestesie all'occipite ed alla regione dorsolombare, e poco dopo disturbi ipocondriaci sotto forma di acqua nel cervello, la quale oscillava ad ogni mossa che essa faceva col capo.

Il marito volle ritirarla, contro il parere della direzione, ai tre settembre 1900.

Le cure in casa non ne migliorarono lo stato: comparvero idee deliranti ipocondriache, tendenza al suicidio, rifiuto del cibo, insonnia ed ansia ad accessi intensissimi: durante uno di questi accessi tentò gettarsi dalla finestra, e fu salvata per caso. Fu allora ricondotta al Manicomio il 1° ottobre 1900.

L'esame del fondo dell'occhio è negativo: Non vi è zuccaro od albumina nelle urine.

Peso del corpo kg. 61.

La incapacità a rievocare la immagine visiva del marito esiste sempre; e di più la paziente non è in grado di rievocare i lineamenti di persone che essa ha conosciuto, e colle quali ha avuto quasi giornaliere relazioni per anni ed anni. La visione mentale degli oggetti è mantenuta.

Esistono sensazioni svariate ipocondriache; non si sente più il cervello ed i nervi, non può più pensare; si sente *acciaccato* lo stomaco e le intestina; il corpo è tutto contorto; ha sensazioni speciali alla faccia, qualche volta non si sente più la metà sinistra di essa: gli occhi sono bucati; ha una sensazione come di cordone intorno al capo; crede in qualche momento di non essere più quella di prima.

Ogni giorno accusa nuove sensazioni e nuovi disturbi ipocondriaci, si raccomanda che le spacchino la testa, almeno i medici ci potranno studiare.

Sorgono poco dopo (novembre 1900) idee di negazione che si intrecciano variamente con le sensazioni ipocondriache, e delle quali la paziente dà una descrizione smagliante: il cervello non esiste più, la sua testa è un cranio mancante di contenuto; lo stomaco, le intestina sono continuamente contorti e stirati: nella bocca avverte punture dolorose come se fossero prodotte da pezzettini di vetro frantumato; si sente tremare tutta la persona, ha dolori agli arti, ed un freddo di morte alle mani ed ai piedi. È tutta trasformata, la bocca è mancante, i denti le sono stati strappati, solo la lingua è rimasta; non ha più le gote, nè cervello, nè testa, nè arti.

Sempre preoccupata delle sue sofferenze atroci piange e grida ad alta voce, disperatamente, emettendo spesso suoni inarticolati che ricordano l'ululato. Si lamenta che nessuno creda al suo martirio; si dà dei pizzichi sul corpo; smania; è presa da stati ansiosi d'intensità grande, per i quali a nulla giovano i rimedi terapeutici adoperati energicamente: reclama cure che poi rifiuta, lottando e reagendo quando è il momento di applicarle.

In qualche momento ricorre alla madonna e ne implora l'aiuto: poco dopo però impreca contro tutto il creato, accusando Dio, Maria, i santi delle pene che soffre.

Riportiamo qui le parole che un giorno scrisse su un foglio di carta:

Da un lato:

Madonna mia bella aiutatemi io non ne posso più anche l'occhi mi sento sortire fuori sono rimasta come un cane con la bocca aperta, e senza il cervello, non conosco più nessuno.

Pregate Iddio per me.

E. G.

che fa una morte più barbara che si sia trovata al mondo, divorata viva incominciata di essere mangiata dalla testa e strangolata.

Nel lato opposto:

Madonna mia fammi presto morire che sono tanto stufa di questa vita infame, che mi ha reciso del tutto la testa.

Morte infame

anche il collo ho troncato quei pochi sentimenti che avevo acquistato con tanto dolore li ho tutti perduti.

***

Riassumiamo la nostra osservazione: si tratta di una donna con leggera eredità neuropatica e psicopatica, che da giovane aveva presentato disordini nervosi, vertigini, deliqui, che facevano pensare alla grande neurosi: all'età di 39 anni soffrì dispiaceri gravi e spavento; poco dopo ancora fu presa da vertigine mentre era ad una festa da ballo, e nel tornare in casa, salite le scale (3° piano) della sua abitazione, sul limitare della porta d'ingresso, fu presa da un vero *ictus* vertiginoso; cadde in terra mantenendo integra e chiara la coscienza; avvertì forte ronzio agli orecchi ed una nebbia avanti gli occhi. L'esame eseguito nel giorno seguente fece rilevare normali tutte le funzioni della vita vegetativa e di quella di relazione; normali erano le varie parti della complessa funzione del linguaggio. La malata non era in grado di rievocare volontariamente l'immagine mentale visiva del marito; fatto che era risentito dolorosamente dalla paziente. Lo stimolo per altre vie riusciva negativo, era cioè insufficiente, ed anche se eseguito contemporaneamente per due di esse (udito e tatto) non faceva sorgere l'immagine adorata; solo lo stimolo diretto (anche con la fotografia) per la via visiva era seguito dall'effetto, e la pace e la gioia si irradiavano sul volto della malata. Era abbastanza mantenuta la visualizzazione della città dove è nata (Roma), delle sue piazze più importanti e coi monumenti più insigni. Intercorrentemente vi erano accessi ansiosi furibondi con tendenza al suicidio.

Tale stato si è andato lentamente aggravando; sono sorte poi idee ipocondriache, melancoliche d'impotenza e di negazione con ansia permanente. La paziente emette ora continuamente grida disperate e lamenti senza fine, di notte e di giorno, da fare pietà, tanto più che si assiste

quasi impotenti alle manifestazioni di un dolore profondo e disperato, contro cui la terapia (bagni caldi, oppio, morfina, bromuri, ecc.) non esercita alcuna azione medicatrice.

Abbiamo sopra riferito che nella letteratura esistono tre osservazioni in cui si è constatata la perdita del potere di raffigurarsi mentalmente un determinato gruppo di persone a noi care, e gli oggetti del mondo esteriore: le riferiamo per intero, solo della prima appartenente allo Charcot dobbiamo limitarci a riportarne la parte che si trova nel trattato di psicologia di James, essendoci stato impossibile procurarci il lavoro originale.

Osservazione I di Charcot (1). — X era un ricco signore mercante di Vienna, istruito, e che parlava bene il tedesco, lo spagnuolo, il francese, il greco ed il latino. Prima della malattia che lo condusse sotto le cure di Charcot, egli leggeva Omero nell'originale, e dettogli qualunque verso del libro 1° dell'Iliade, procedeva speditamente, recitando a memoria quelli che seguivano.

Parlava e scriveva pure il greco moderno, e Virgilio ed Orazio gli erano famigliari.

Fino all'anno in cui Charcot lo vide possedeva una memoria visiva eccezionale. Non appena pensava alle persone o alle cose, il loro aspetto, il colore che esse avevano, ecc., gli si presentavano colla stessa intensità come fossero cose reali..... Delle lettere ricevute anche molto tempo prima, nella sua voluminosa corrispondenza poliglotta, egli sapeva dire come erano redatte, quali cancellature vi erano..... Faceva mentalmente molte importanti operazioni aritmetiche visualizzandone i dati..... Aveva viaggiato molto, e, siccome disegnava assai bene, poteva schizzare rapidamente una data vista, senza lasciar fuori alcun particolare importante. e così via.

La sua memoria uditiva invece era deficiente, almeno era secondaria. Non aveva gusto musicale.

Un anno e mezzo fa (1881) dopo gravi disordini di affari fu colto dalla perdita dell'appetito e del sonno; ed un giorno in modo brusco da un profondo cambiamento che egli potè rilevare. Ogni cosa gli sembrava nuova ed estranea, tanto che cominciò a temere di stare impazzando. Divenne nervoso ed irritabile. Vedeva nettamente ogni cosa, non aveva conservato il ricordo della forma, nè del colore di nulla.

Fatta questa scoperta si rassicurò quanto alla sua salute mentale, tanto più che vide che, ricorrendo ad altri modi della memoria, poteva regolare perfettamente i propri affari.

Ecco qual'è, secondo la sua descrizione, il suo nuovo stato.

Tutte le volte che fatti i suoi affari, ritorna ad A gli sembra di entrare in una città sconosciuta; guarda le case, le vie, i monumenti, colla stessa curiosità con cui li guardò la prima volta. Gradualmente però la memoria gli torna, ed egli si sente di nuovo a suo agio. Chiestogli di descrivere il principale luogo pubblico del paese risponde « so che esiste ma non me lo so raffigurare, nè posso dirvene nulla ». Invitato a disegnare un minareto, egli, pur dicendo che si tratta di una torre alta e

(1) James. *Principii di psicologia.* Traduzione italiana con note aggiunte del dott. Ferrari. Pag. 534, Milano, 1901.

quadrata, disegna sulla carta quattro linee, due verticali più lunghe, una orizzontale che riunisce le due estremità superiori, e una al basso, che deve rappresentare il suolo..... Pregato di disegnare un profilo, fa un disegno come potrebbe farlo un bambino, ed afferma inoltre di essersi aiutato guardando il profilo di chi stava presso di lui.

Egli non ricorda più i tratti del viso di sua moglie e dei suoi bambini. Anche dopo essere stato qualche tempo con loro li ritrova sempre nuovi. Dimentica pure la propria fisonomia, ed una volta fece delle scuse alla propria immagine che vedeva riflessa da uno specchio in una galleria.

Oltre a questa perdita delle immagini visive, il signor X non ha altri disturbi. Egli non ritrova più che a fatica le lettere che cerca, non ricorda più che poche delle poesie che sapeva. Le cifre che egli somma deve ripeterle a sè stesso a bassa voce. Le parole che va ritrovando, risuonano al suo orecchio, come un'eco, sensazione nuovissima per lui. Se desidera apprendere il senso di qualche cosa, di una serie di frasi, per esempio, deve rileggerle più volte ad alta voce, in modo da impressionare il suo orecchio. Più tardi, ripetendo la stesa cosa imparata in questo modo, ha la sensazione nettissima della audizione interiore.

Egli parla correttamente il francese, ma dice di non poter pensare più in questa lingua, e che trova le parole francesi traducendole dallo spagnuolo o dal tedesco che sono le lingue della sua infanzia. Egli non sogna più in immagini visive, ma con parole d'ordinario spagnuole. Ha pure un certo grado di cecità verbale, lo imbroglia l'alfabeto greco, ecc.

In una lettera a Charcot questo interessante paziente aggiungeva che il suo carattere morale pure si era trasformato:

« Prima ero aperto, facilmente entusiasta e pieno di immaginativa. Or son freddo e tranquillo, e la fantasia non mi tira fuori di strada... Sono molto meno di prima suscettibile all'ira ed alla noia. Recentemente perdetti la mia amatissima madre, ma soffrii della disgrazia molto meno che se fossi stato capace di raffigurarmi mentalmente la sua faccia ed i varî momenti della sua agonia, e più ancora, l'effetto della sua morte sui miei cari.

Osservazione II di Cotard e Falret. — M. B. di anni 68, diabetico, internato per la prima volta nel manicomio nel 1872: ebbe allora uno stato di melancolia: si credeva rovinato, incapace, e voleva suicidarsi; ora rimaneva immobile, ora passeggiava per la stanza dichiarandosi il più infelice degli uomini, che era perduto e senza speranza di guarigione. Nel febbraio 1873 migliorò tanto che potè ritornare in famiglia. Fu nuovamente internato nel 1881 per un altro attacco di melancolia ansiosa, cogli stessi sintomi, colle stesse idee deliranti melancoliche, cui si aggiunsero concezioni ipocondriache, che divennero predominanti in un parossismo ansioso acutissimo, sopraggiunto nel novembre 1882. M. B. pretendeva di non aver più sangue, che il suo corpo era putrefatto, che esso era morto. Lo stesso delirio persiste ancora oggidì (1884) con idee di incapacità, di indegnità e di dannazione. Si accusa sempre, si lamenta del freddo, del caldo, degli alimenti.

Da alcuni mesi si lamenta dell'impossibilità di rappresentarsi mentalmente gli oggetti che gli erano più famigliari. M. B. ha abitato lungamente la città di B. e la conosce perfettamente, e dopo averla lasciata, ne aveva un ricordo così preciso, che gli bastava chiudere gli occhi e fare un leggero sforzo di reminiscenza, perchè gli sembrasse di vedere

la porta, le vie, i negozi e la casa che esso abitava. Oggidì questa operazione mentale è completamente impossibile. M. B. non riesce inoltre a rappresentarsi la città di V... nè la via che esso ha abitato dopo che ha lasciato B.

Il viso della moglie gli comparisce solo in alcuni momenti, ma molto confusamente. Ora dice che ne ritrova qualche linea, ora ci assicura che l'immagine si è cancellata del tutto.

Osservazione III di Cotard. — M. uomo di una quarantina d'anni. Si lamentava di una diminuzione delle sue facoltà intellettuali: si diceva perduto, incapace di eseguire i suoi doveri professionali, e voleva farla finita colla vita. Un primo accesso con sintomi analoghi aveva avuto luogo 4 anni avanti, e, dicono, ne era guarito perfettamente. L'accesso attuale rimonterebbe a circa 6 mesi. Il malato dorme pochissimo, la notte passeggia nella camera lamentandosi. Afferma di avere una grande difficoltà a rappresentarsi mentalmente gli oggetti.

Essendo andato ultimamente a passare alcuni giorni nella sua famiglia in provincia, egli ci racconta che nel suo ritorno, appena salito sul vagone, gli fu impossibile, non ostante tutti i suoi sforzi di rappresentarsi i tratti dei suoi bambini, di sua madre e delle sue sorelle che esso aveva poc'anzi lasciato.

M... è capo di un ufficio di contenzioso, Il suo lavoro che esige molta attenzione è attualmente al disopra delle sue forze. M... attribuisce la sua incapacità al fatto che egli non può più rappresentarsi mentalmente ed aver presente allo spirito i documenti relativi agli affari di cui deve occuparsi.

*
* *

Le perdite del potere di visualizzare, visione mentale, è ben chiara in tutte e quattro le osservazioni: il modo come questo disturbo s'è stabilito, e la sua influenza sulla mentalità dei soggetti hanno molti punti di riscontro.

Le osservazioni di Charcot, di Cotard-Falret, di Cotard, riguardano pazienti di sesso maschile; quella nostra solamente è nel sesso femminile; in tutte il paziente è di età o matura od avanzata (39 la nostra, 40 Cotard, 68 Cotard-Falret).

Nel riassunto dato da Cotard e da James, di quella dello Charcot, manca l'età, si dice però che è un uomo che ha moglie e figli.

Non si deve trascurare l'anamnesi remota dei singoli malati: nella nostra **G.** il padre ha presentato negli ultimi anni di vita un disordine mentale; essa da piccola soffriva di vertigini che la facevano cadere in terra: poco prima della malattia attuale ha avuto dispiaceri e spaventi grandi.

Il malato di Charcot ebbe prima del morbo in questione gravi emozioni di affari: quelli di Cotard e di Cotard-Falret furono affetti precedentemente da uno stato depressivo ansioso del quale erano guariti.

È molto importante lo stabilirsi brusco della perdita della visione

mentale, avvenuta nel malato di Charcot, di Cotard e nella nostra paziente: nella osservazione di Cotard-Fabret non è riferito il modo di iniziarsi di questo disordine, si dice solo, che da alcuni mesi il malato soffre di esso.

Al malato illustrato da Cotard (mentre il paziente tornava a Parigi da una visita fatta alla moglie ed ai figli in una villa vicina) appena entrato nello scompartimento ferroviario gli fu impossibile, malgrado tutti gli sforzi, di rappresentarsi i tratti del viso dei figli, della moglie, della sorella, poc'anzi veduti.

Il malato di Charcot soffriva da qualche giorno d'insonnia e di mancanza di appetito, quando improvvisamente notò che tutto gli sembrava nuovo ed estraneo, non avendo conservato il ricordo nè della forma, nè del colore di qualunque cosa.

La nostra paziente durante un ballo, di sera, fu sorpresa da vertigini; e nel salire le scale di casa sua, improvvisamente ebbe oscurata la vista, sentì un forte ronzìo agli orecchi, e cadde in terra senza perdere mai la chiarezza della coscienza; aiutata dal marito, si rialzò, e non ebbe paresi o paralisi transitorie o disordini del linguaggio: solo la vista rimase come annebbiata per tutta la notte. Al mattino la paziente istessa notò che aveva perduta la facoltà di raffigurarsi mentalmente il marito, e non sapeva più dìre se esso avesse o no i baffi, se la pelle fosse liscia (è butterata dal vaiuolo), se fosse calvo o come avesse pettinati i capelli.

La perdita della visualizzazione in tutte e quattro le osservazioni riguarda le persone della propria famiglia, la moglie, il marito e i figli, alle quali ci legano vincoli d'affetto intenso: ed in tutte e quattro riesce impossibile, per quanti sforzi si facciano, di rievocare le immagini adorate per mezzo della propria volontà: nel caso di Cotard-Falret l'immagine della moglie qualche volta compariva al paziente nei primi tempi confusamente e solo per un istante. Alla malata nostra riuscì un giorno a raffigurarsi per un momento il contorno della figura, del corpo e della faccia del marito; vide bene mentalmente il colore dei pantaloni (una stoffa a quadretti bianchi e neri), il colore e la forma della cravatta (un nastro rosso), ma il viso era avvolto come in una nebbia.

Differentemente si comporta la visualizzazione degli oggetti del mondo esteriore: i malati di Charcot e di Cotard-Falret non possono rievocare le immagini visive della città, colle loro vie ed i monumenti, e delle case dove hanno abitato precedentemente: quello di Cotard non sa più rappresentarsi mentalmente ed avere presente allo spirito i documenti relativi ai suoi affari. Nella nostra paziente invece è mantenuta, sebbene non esatta, la visione mentale degli oggetti; essa sa descrivere sommariamente le piazze di Roma, la via che dovrebbe fare per andare a casa, la di-

sposizione delle camere che compongono la sua abitazione cogli oggetti che vi sono contenuti: però qualche incertezza si constata di quando in quando nella finezza dei particolari; fatto di cui la malata ha coscienza.

Esiste un rapporto tra la perdita della visione mentale e lo stato affettivo dei pazienti: il malato di Cotard risente una grande pena per la sua incapacità; quello di Cotard-Falret si trova in uno stato ansioso. La nostra malata per lungo tempo non presenta che la sola incapacità a rievocare l'immagine del marito, e basta che tale disturbo si presenti alla sua coscienza, perchè senta di essere oppressa dal dolore più profondo che arriva fino all'ansia, fino al *taedium vitae*, con tentativi ripetuti di suicidio; innammorata sempre del marito, quando pensa ad esso non ne vede l'immagine, e non sente l'emozione piacevole che accompagnava abitualmente tale evocazione. La coscienza di questa anestesia è risentita dolorosamente, e viene interpretata come un cambiamento del proprio io, come un principio di grave malore soprastante. In seguito essa impreca contro Dio, perchè le ha inaridito le fonti della vita, e, nel colmo della disperazione scrive e ripete spesso, che essa non conosce più nessuno, e quei pochi sentimenti acquistati con tanto dolore li ha tutti perduti!...

Il malato di Charcot divenne dapprima nervoso ed irritabile, e temette di stare impazzendo; da entusiasta e pieno di immaginativa si fece freddo e tranquillo, e la fantasia non lo tirava più fuori di strada; si fece meno suscettibile all'ira ed alla noia; e per la morte della madre soffrì molto meno che se fosse stato capace di raffigurarsi mentalmente la di lei faccia ed i vari momenti dell'agonia, e più ancora l'effetto della morte sui suoi cari. Egli si struggeva per la incapacità in cui era di provare delle emozioni dopo che ebbe perduto le sue immagini visive.

Questi fatti confermano il concetto dello James (1) che per quanto sia emozionale il temperamento, se è povera l'immaginazione, non si presentano le occasioni per la via delle correnti emozionali, e la vita resterà *pro tanto* fredda ed arida: il potere di visualizzare è in rapporto col commento emozionale. Anzi il Comte (2) aveva già dato una grande importanza all'esercizio della visione interiore, al culto delle immagini subiettive, come mezzo di perfezionamento morale.

Lo stabilirsi della perdita della visualizzazione non può essere senza influenza sulle funzioni mentali, quantunque le conseguenze debbono variare a seconda della formula cerebrale di cui si compone la materia del pensiero, predominando nei singoli individui ora le immagini auditive ora le visive. Sta intanto il fatto che, nelle osservazioni finora esistenti nella

(1) JAMES. *Principii di psicologia*, ecc., pag. 769.
(2) COMTE A. *Politique positive.*

letteratura, la perdita della visione mentale è stata seguita da gravi disordini intellettuali. In tre casi si è svolta una forma morbosa vesanica con ansia, con rifiuto al cibo, *taedium vitae*, stato melancolico ansioso con idee di incapacità, di dannazione e di perdizione, con sensazioni ipocondriache, vivacissime sopratutto nella osservazione nostra, e con idee di negazione.

Nel malato di Charcot non si svolge una forma vesanica (?), ma l'influenza della perdita della visualizzazione sullo stato mentale è non pertanto gravissima: tutto appare nuovo al paziente, che non sa più disegnare, neanche un profilo di persona e non ricorda più che poche poesie che sapeva; se vuole apprendere il senso di alcune frasi, deve rileggerle più volte ad alta voce in modo da impressionare il suo orecchio: le cifre che somma deve ripeterle da sè stesso a bassa voce; parla abbastanza correntemente in francese, traducendo però dallo spagnuolo e dal tedesco, che sono le lingue della sua infanzia.

È interessante non v'ha dubbio la coesistenza della forma vesanica suddetta colla perdita della visione mentale; ed il Cotard giustamente faceva rilevare come non si possa supporre essere essa l'effetto di una semplice coincidenza fortuita. Questo osservatore ritiene, che se la perdita di raffigurarsi mentalmente gli oggetti fosse un fatto ordinario negli ansiosi cronici, si sarebbe invincibilmente tentati a considerare la negazione sistematizzata, come un delirio basato su questo disordine, come una interpretazione morbosa del fenomeno.

Però le indagini cliniche destinate a rischiarare tale problema sono estremamente difficili, ed anche noi non abbiamo ottenuto finora da questo genere di malati risposte soddisfacenti, le quali esigono una certa capacità di analisi psicologica.

Secondo il Cotard inoltre sarebbe da ricercare se non vi fosse qualche cosa di analogo alla perdita della visione mentale « un diminutivo di questo sintoma » già nella melancolia semplice, in cui i malati si lamentano di vedere gli oggetti confusamente, di non riconoscerli più, e che si sentono separati come da un velo dalla realtà obbiettiva.

***

Il fenomeno presentato dai malati che sono stati oggetto della osservazione nostra e di quelle di Charcot, Cotard, Cotard-Falret, deve essere ben distinto e dalla cecità psichica e dall'afasia ottica. Nelle condizioni che danno luogo alla cecità psichica l'animale e l'uomo veggono e seguono coll'occhio un oggetto ed evitano gli ostacoli, ma non riconoscono più quello che veggono.

Nell'afasia ottica l'oggetto è veduto, riconosciuto ma non denominato,

quantunque il paziente possa poi rievocare la parola collo stimolo di un altro senso (senso tattile, udito, ecc.); qui l'imagine visiva attuale viene identificata con quella visiva mnemonica, ma non suscita il simbolo verbale corrispondente.

Nella perdita della visione mentale invece l'oggetto è subito riconosciuto, come pure la sua fotografia (osservazione nostra), ed il nome corrispondente non manca mai, ma appena allontanato non è possibile la rievocazione volontaria e spontanea della sua immagine visiva, quantunque il nome si sappia e si possa subito pronunciare.

Noi sappiamo che le impressioni sensoriali determinano in un gruppo di neuroni quelle modificazioni permanenti capaci di riprodurre in forma attenuata la sensazione primitiva, riproduzione a cui diamo il nome di immagine. Indipendentemente dalla questione se la riproduzione di una immagine abbia o no luogo nella stessa sede anatomica della sensazione corrispondente, è certo che, nei casi di perdita della visualizzazione, il disturbo risiede nella riproduzione della immagine e non nella sua acquisizione o meglio nella sua conservazione.

La memoria di riproduzione (recollection *Bastian*, memoria dinamica o di ripetizione Pitres) comprende gli atti per cui, l'immagine conservata nel sistema nervoso allo stato latente, diventa spontaneamente o volontariamente cosciente.

Perchè essa si compia sono necessarie tre condizioni (Pardo) (1):

a) La rivivescenza, cioè il ripresentarsi di un'immagine mnemonica dinanzi alla coscienza; speciale intensificazione dei processi che sono il fondamento delle immagini;

b) L'evocazione, momento che può essere accidentale e rimanere a noi ignoto (associazioni automatiche svariate), o corrispondere ad uno sforzo d'attenzione diretto alla ricerca di un dato ricordo, il quale crediamo debba far parte della nostra esperienza passata. Consiste in tutti quei processi per i quali si può ottenere la rivivescenza di un'immagine (associazione).

c) La ricognizione, fenomeno per cui l'immagine mnemonica è riconosciuta dalla coscienza come l'equivalente di quella primitiva che l'ha prodotta (Pitres).

Nei casi in discussione non si tratta di un difetto nella parte ricognitiva; il disturbo risiede o nella rivivescenza o nella evocazione dell'immagine. La rivivescenza presuppone in ogni caso l'evocazione sotto qualunque delle sue forme, ed essa è il solo criterio che possediamo per giudicare che l'evocazione ha avuto luogo. Ed un difetto della rivivescenza

(1) PARDO. *I disturbi della memoria e loro importanza medico-legale.* Roma, 1899.

si può ammettere con certezza solo quando sia possibile provare che il processo evocativo procede normalmente. Da ciò è agevole comprendere quanto sia difficile distinguere nella pratica il difetto della evocazione da quello della rivivescenza.

Nel caso nostro, che da questo punto è stato ben studiato, la paziente non è capace di rievocare l'immagine del marito quando riceve l'impressione isolata o contemporanea di altri organi di senso, eccettuato s'intende quello della vista; qui non vi è difetto di una determinata via di evocazione, mentre le altre sono mantenute; qui non è sufficiente che due o più stimoli pervengano al centro dove è depositata l'immagine visiva, dimostrando allora che le rispettive vie associative sono integre, cosicchè il disordine sarebbe effettivamente nella rivivescenza. Nel caso nostro invece per quanto si ricorra a tutte le associazioni possibili (udito, voce del marito: — tatto, facendole toccare il marito, strisciare colla mano sulla sua faccia, fu escluso lo stimolo visivo) non si viene a provocare nella paziente la rivivescenza della immagine visiva del marito.

Il centro dove questa immagine è depositata non è più unito colle varie vie associative, e solo lo stimolo diretto (vista del marito o della sua fotografia) è sufficiente a stimolarlo.

Questi casi, in cui i pazienti non sono capaci di rievocare un dato gruppo di immagini visive, ricordano quelli in cui la incapacità riguarda la rievocazione di alcune immagini verbali. Vale a dire che la perdita della visione mentale ricorda nella sfera del linguaggio, la afasia amnesica, meglio denominata dal Pitres (1) afasia di evocazione — qui il malato non è privo della parola, spesso anzi parla ed anche molto, può leggere mentalmente e ad alta voce, comprende bene ciò che gli si dice, e risponde adeguatamente alle questioni che gli si pongono, ma di quando in quando gli manca la parola per esprimere una data idea, un determinato oggetto che egli riconosce e di cui sa bene l'uso. Così una malata veduta da noi, tempo fa, ricordava la donna di servizio di G. Ballet, la quale era incapace di evocare spontaneamente i nomi degli oggetti più volgari che la circondavano e di cui si serviva continuamente (scopa, scopetta, ecc.).

In questi casi di afasia d'evocazione il centro sensorio del linguaggio per un limitato gruppo d'immagini non può essere posto in attività volontariamente o da altri centri psichici superiori; mentre stimolato per la sua via diretta (via acustica) entra bene in funzione, precisamente come avviene per la perdita della visione mentale, almeno nella nostra paziente, in cui le ricerche sono state complete sotto questo riguardo: l'immagine

(1) Pitres. — *L'aphasie amnésique et ses variétés cliniques.* Progrès médical, 1898.

visiva del marito non era possibile essere evocata volontariamente o per mezzo di stimoli provenienti da altri organi di senso; solo la eccitazione diretta (per la via visiva), anche per mezzo d'una fotografia, determinava la rivivescenza di essa con tutto lo stato emozionale caratteristico.

Noi non ignoriamo che disturbi di questo genere hanno ricevuto nella sfera del linguaggio, una interpretazione diversa da quella che abbiamo dato, per opera del Charlton Bastian (1), il quale li mette in rapporto coi diversi gradi di diminuita eccitabilità di un centro. Secondo quest'osservatore, i centri del linguaggio possono essere colpiti in tre gradi diversi: nella forma più leggera il centro non risponde più agli stimoli volontari, ma è conservata la sua eccitabilità per le vie associative da parte di un altro centro o per gli stimoli sensitivi diretti; in un grado medio la eccitabilità del centro danneggiato è messa in un giuoco solo da stimoli sensitivi diretti; nello stadio più avanzato poi vi è l'ineccitabilità completa.

È certo che tale dottrina ritenendo i disordini accennati, non in rapporto con lesioni associative, ma mettendoli in relazione colla rivivescenza, può spiegare alcuni fatti isolati; ma noi riteniamo che con essa mal si possa accordare in generale tutta la patologia della memoria: lo schema del Lichteim più o meno modificato soddisfa meglio alle necessità della pratica.

III.

ISTITUTO DI FISIOLOGIA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. LUIGI LUCIANI

Influenza del sistema nervoso sulla rigidità cadaverica

per il dottor OLINTO PASCUCCI.

Nysten fu il primo ad osservare (1812) che la rigidità cadaverica si propagava con una certa regolarità cominciando dai muscoli del collo e degli arti superiori, estendendosi quindi a quelli degli arti inferiori: ma non aveva egli pensato al nesso che questo fatto poteva avere col sistema nervoso.

(1) CH. BASTIAN. — *On different kinds of Aphasia.* Brit. med. Journ., London, 1887. *Aphasia and other Speech defects.* London, 1888.

Solo più tardi si disse che si irrigidivano prima i muscoli più vicini al sistema nervoso centrale.

Però Eiselsberg avendo visto che nel coniglio le articolazioni del gomito e del ginocchio si irrigidivano prima delle articolazioni della spalla e della coscia, nella rigidità di questi animali ammise una legge diversa da quella che governa la rigidità cadaverica nell'uomo. Inoltre, tagliando ad un animale lo sciatico e quindi uccidendolo, in 73 per cento di esperienze trovò che l'irrigidimento avveniva molto tempo prima nella gamba con lo sciatico sano che in quella in cui lo sciatico era stato leso.

Questi risultati di Eiselsberg non furono confermati dal Tamassia. Egli fece le sue esperienze su cani e su conigli, e potè osservare che, praticando tagli prima ed anche dopo la morte dell'animale, questi tagli non influenzano punto la rigidità cadaverica, purchè i muscoli siano illesi: e spiegò la legge di Nysten riportandosi ai rapporti anatomici dei rispettivi muscoli.

Gendre con le sue esperienze venne alle medesime conclusioni di Eiselsberg: e fu allora che il Tamassia in un secondo lavoro, e questa volta volle sperimentare non solo sui cani e sui conigli, ma anche sulle cavie, passeri e rane, riconfermò ciò che aveva detto, cioè la completa indipendenza del sistema nervoso sulla rigidità cadaverica.

Queste osservazioni furono di nuovo confutate da Biesfreund, il quale, avendo fatto tagli dello sciatico sui conigli, sui cani e gatti, in tutti i casi ebbe un ritardo di rigidità nella gamba lesa. Lo stesso effetto ebbe se, invece del taglio, praticava sul nervo una stretta legatura.

Hermann facendo un'emisezione del midollo spinale in sei conigli, vide che anche dopo 8-12 ore si poteva constatare che la rigidità era minore dal lato in cui aveva avuto luogo l'emisezione che dall'altro lato. Osservò poi che la convulsione non aveva niente che fare in questo fatto, perchè aveva cloroformizzato profondamente l'animale.

Estirpando in due casi un emisfero cerebrale, la rigidità gli comparve più tardi nei muscoli del lato opposto all'estirpazione e con minore intensità. Inoltre i muscoli che prima entravano in rigidità erano anche i primi a risolversi, di guisa che ad un dato tempo si osservava l'inversione del fenomeno.

Dopo completa sezione del midollo vide sorgere la rigidità più tardi nei muscoli innervati dal tratto inferiore al taglio. Potè pure osservare in un individuo con un ascesso nell'emisfero destro, che la rigidità a

destra era molto più pronunziata che a sinistra: in un caso di apoplessia si irrigidirono dopo i muscoli della parte paralizzata; e in un altro caso, in cui l'arteria vertebrale destra, prima del suo passaggio sulla basilare, presentava un aneurisma, vide che l'irrigidimento era sorto prima a destra che a sinistra.

Dall'anatomia generale sappiamo che esistono due varietà di muscoli: i muscoli bianchi e i muscoli rossi. Ora da alcune esperienze che io feci (1900) risulta che la rigidità cadaverica si comporta diversamente in queste due varietà di muscoli.

I fenomeni che osservai sperimentando sui conigli furono i seguenti:

1° La rigidità comincia più tardi nel muscolo rosso che nel muscolo bianco: nel gastrocnemio (che è bianco) comparisce dopo 1-2 ore: nel soleo (rosso) 12-18 ore dopo la morte (1).

2° I bianchi si dissolvono dopo 15-16 ore; i rossi dopo 40-45 ore.

3° L'accorciamento del muscolo rosso è 3-4 volte più grande del muscolo bianco. Anche nel tetano i muscoli rossi si accorciano di più dei bianchi, trattati con gli stessi pesi.

Inoltre, come già il Gleiss, osservai che i muscoli bianchi, che lavorano più rapidamente, producono anche maggior copia di acido lattico che i rossi; il che prova una certa analogia già ammessa dallo Schiff, tra contrazione e rigidità cadaverica.

Stabilito così il modo di comportarsi dei muscoli bianchi e rossi, ho ripetuto le esperienze del Tamassia, portandovi alcune modificazioni.

Dopo avere operato i diversi animali in esperienza, o di emisezione spinale o di asportazione di un emisfero cerebrale, lasciavo correre un tempo più o meno lungo prima di sacrificarli: e ho osservato che più l'animale restava in vita dopo l'operazione, con chiarezza maggiore dopo la morte si constatava l'influenza del sistema nervoso sulla rigidità cadaverica.

Riporterò brevemente le osservazioni fatte sugli animali che ho sottoposto all'esperimento.

Piccioni operati allo sciatico.

ESPERIENZA I. — Si taglia ad un piccione lo sciatico destro: quindi si uccide subito per emorragia. Dopo circa 25 minuti si osserva che la rigidità comincia nell'arto posteriore, che ha lo sciatico sano: dopo 35

(1) BIESFREUND (Arch. f. d. ges. Physiol. Bonn.) aveva osservato che nei muscoli bianchi il rigor avveniva dopo 5 ore: nei rossi dopo 15 ore.

minuti l'irrigidimento è completo. Dopo 36 minuti si irrigidisce l'arto con lo sciatico tagliato.

La risoluzione avviene prima a sinistra, dove prima è cominciato la rigidità: onde dopo un dato tempo si ha l'inversione del fenomeno vale a dire che a destra la rigidità cadaverica è ancora manifesta, mentre a sinistra è scomparsa. La temperatura dell'ambiente è 22° C.

ESPERIENZA II. — In un altro piccione con lo sciatico destro tagliato, ucciso subito come sopra, si verificano i medesimi fenomeni.

ESPERIENZA III. — Due piccioni con i nervi sciatici sinistri tagliati, uccisi per emorragia, dopo 25 minuti circa presentano gli arti destri rigidi: dopo 36 minuti gli arti sinistri. Anche in questi due casi, come nei precedenti, dopo un certo tempo la dissoluzione comincia a manifestarsi dove prima è apparsa la rigidità. Temperatura dell'ambiente 26° C.

Piccioni operati al midollo spinale.

ESPERIENZA IV. — Due piccioni, cui è stata fatta l'emisezione sinistra del midollo spinale in corrispondenza delle prime vertebre dorsali, si uccidono per emorragia dopo 7 giorni dall'operazione. In ambedue l'arto posteriore destro diventa rigido prima di quello di sinistra.

All'autopsia il taglio risulta ben riuscito: soltanto piccola parte del cordone posteriore si vede non tagliato.

ESPERIENZA V. — Altri due piccioni operati al midollo (emisezione sinistra) uccisi dopo 15 giorni, mostrano prima rigidi gli arti inferiori di destra; dopo 25 minuti comincia la dissoluzione, mentre a sinistra compare la rigidità e con maggiore intensità che a destra.

All'autopsia si vede il taglio riuscito completo.

ESPERIENZA VI. — In altri due piccioni operati al midollo (emisezione sinistra), uccisi dopo un mese, la rigidità compare prima a destra, quindi a sinistra

ESPERIENZA VII. — Gallina operata al midollo (emisezione sinistra) in corrispondenza delle prime vertebre dorsali, mostra l'ala destra più larga e più tesa, l'ala sinistra più chiusa e maggiormente rilasciata, Più evidente è il fenomeno sugli arti inferiori. L'arto destro è fortemente contratto, mentre il sinistro è completamente rilasciato.

Piccioni operati al cervello.

ESPERIENZA VIII. — Si tolgono a due piccioni gli emisferi cerebrali sinistri: uccisi subito per emorragia, soltanto in uno è manifesta la rigidità prima a sinistra.

ESPERIENZA IX. — Si operano 10 piccioni (asportazione dell'emisfero sinistro). Dopo 15 giorni ne restano vivi 7. Di questi, 5 mostrano assai bene un ritardo di rigidità tanto nell'ala che nella coscia di destra.

All'autopsia risulta che nei 5 in cui il fenomeno era evidente, l'asportazione era stata fatta senza ledere l'emisfero destro: soltanto erano rimaste porzioni del talamo ottico. Negli altri due, in cui il fenomeno non si era verificato, si riscontrano lesioni piuttosto gravi anche dell'emisfero destro.

Esperienza X. — Si uccidono due piccioni dopo due mesi dall'operazione. In uno si vede marcatamente la gamba sinistra tenuta più stretta al corpo e l'ala sinistra pure con le penne remiganti, più in basso, incrocianti quelle dell'altra ala. Nell'altro piccione la gamba sinistra è tenuta più stretta al corpo: la differenza nelle ali è poco marcata.

Nel primo di questi due piccioni si trova l'emisfero sinistro tutto asportato e un poco leso l'emisfero destro. Nel secondo l'asportazione dell'emisfero sinistro non era completa, essendo rimasta la parete del lobo posteriore: anche l'altro emisfero era leso nella parte anteriore sinistra.

Esperienza XI. — Un altro piccione operato di asportazione dell'emisfero sinistro ed ucciso dopo due mesi, mostra la rigidità nell'ala sinistra più marcata che nella destra. La sinistra è tenuta più stretta al corpo e le penne remiganti sono più basse. Nella gamba la differenza non è marcata. L'occhio destro è più aperto dell'occhio sinistro, probabilmente per la rigidità dell'elevatore della palpebra superiore.

Era stato bene asportato l'emisfero sinistro e per effetto si è avuto che l'emisfero rimasto ha causato l'insorgere della rigidità prima nei muscoli contro laterali.

Esperienza XII. — Due piccioni operati nel tempo stesso degli ultimi, e tenuti in vita più di sette mesi durante i quali uno di questi girava sempre da un lato (a sinistra): uccisi, mostrano l'ala sinistra più vicino al corpo che quella destra e molto più rigida. Gli arti inferiori sinistri molto evidentemente dopo tre quarti d'ora si mostrano più irrigiditi. Le ali sinistre cominciano a discostarsi dal corpo sino a prendere una distanza quasi eguale a quella dell'ala destra. Dopo 20 minuti comincia l'inversione della rigidità: cioè sono più rigide l'ala e la gamba destra. Nel primo la palpebra superiore di sinistra è più ritirata, e quindi l'occhio rimane poco aperto; nel secondo la palpebra dell'occhio sinistro chiude questo completamente.

All'autopsia si vede che in uno l'emisfero sinistro è stato del tutto asportato, ma è aperto pure il ventricolo destro. Nell'altro l'asportazione dell'emisfero sinistro era ben riuscita.

Esperienza XIII. — Un gallo-pulcino, cui era stato asportato l'emisfero sinistro, si uccide dopo un anno. Si vede la gamba sinistra e l'ala sinistra molto più rigide che quelle dell'altro lato.

Esperienze fatte sulle rane.

1. *Rane operate allo sciatico.*

Esperienza XIV. — Rana operata allo sciatico sinistro. Uccisa con la ligatura del cuore, presenta prima rigido l'arto posteriore destro (nella stufa a 35°).

Esperienza XV. — Tre rane operate allo sciatico dell'arto destro. Uccise dopo 15 giorni (sempre col metodo della legatura del cuore), accusano prima la rigidità cadaverica nell'arto posteriore sinistro e un considerevole ritardo nell'arto posteriore destro.

Esperienza XVI. — Due rane operate allo sciatico sinistro e uccise dopo 2 giorni, mostrano un ritardo sempre nell'arto con il nervo tagliato.

2. *Rane operate al midollo.*

Esperienza XVII. — Rana operata a destra del midollo. Uccisa dopo 2 giorni, presenta dopo 2 ore prima rigidi gli arti anteriore e posteriore sinistri: dopo un certo tempo comincia l'irrigidimento degli arti destri: mentre avviene la dissoluzione dei muscoli degli arti sinistri.

Esperienza XVIII. — Rana operata al midollo (emisezione sinistra). Dopo un certo tempo uccisa manifesta più intensa la rigidità nell'arto posteriore destro.

Esperienza XXI. — Rana operata al midollo: dopo morta offre prima rigidi gli arti sinistri. In questo caso non ricordando da quale parte era stata fatta l'emisezione, dopo avere bene assicurato che l'irrigidimento è prima avvenuto e con maggiore intensità a sinistra, faccio l'autopsia dell'animale: da questa risulta che la rana era stata operata a destra.

Esperienza XXII. — Rana operata a sinistra a livello degli arti anteriori: dopo 2 ore dalla morte mostra più rigido l'arto destro posteriore.

Esperienza. XXIII. — Dieci rane operate al midollo (emisezione sinistra). Si uccidono dopo parecchi giorni. Ho potuto bene osservare il fenomeno del ritardo della rigidità negli arti posteriori sinistri in 3 rane.

All'autopsia ho trovato fatta completamente e in modo preciso l'emisezione a sinistra, senza aver per nulla intaccato la parte destra. Nelle altre rane, in cui la rigidità era insorta in modo irregolare tanto da non poter nulla precisare, all'autopsia ho trovato che il taglio in alcune aveva oltrepassato i due solchi mediani anteriore e posteriore, in modo che erano stati offesi i cordoni anteriore e posteriore, in altre l'emisezione non era stata completa: soltanto i cordoni laterali erano stati tagliati.

Esperienza XXIV. — 24 rane operate al midollo. Dopo 8 mesi sono vive 15 rane. Uccise, undici presentano la rigidità in quella parte in cui il midollo non era stato tagliato. Quattro soltanto non accusano niente di speciale.

All'autopsia le lesioni fatte si riscontrano precise nelle undici prime: nelle quattro, in cui i fenomeni della rigidità non erano stati manifesti, il taglio era stato incompleto.

3. *Rane operate al cervello.*

Esperienza XXV. — Rana operata al cervello sinistro (asportazione dell'emisfero). Uccisa dopo 15 giorni, presenta assai bene prima rigidi gli arti anteriore e posteriore sinistri. Dopo un dato tempo si osserva l'inversione del fenomeno per la dissoluzione.

Esperienza XXVI. — Rana operata al cervello sinistro: viene uccisa dopo 7 giorni. Mostra gli arti sinistri maggiormente rigidi. All'autopsia risulta completa l'asportazione dell'emisfero sinistro.

Esperienza XXVII. — Sette rane operate al cervello sinistro. Uccise dopo sette mesi mostrano: contrazione degli arti inferiori di sinistra; quindi contrazione di quelli superiori di destra. Riscontrate le lesioni anatomiche fatte, si trova asportato molto bene l'emisfero sinistro.

Esperienza XXVIII. — Una rana operata a destra del cervello è rimasta in vita per molto tempo. Uccisa, presenta tre quarti d'ora dopo la

morte rigidità dell'arto superiore destro, quindi dell'inferiore destro: dopo altri 20 minuti si irrigidiscono i muscoli dell'arto sinistro. Il fenomeno è manifesto dopo circa un'ora, quando già comincia la dissoluzione a destra, mentre a sinistra perdura la rigidità e con maggiore intensità.

Esperienza XXIX. — Rana operata all'emisfero sinistro. Si sacrifica dopo 2 mesi. Presenta tutta quanta la parte destra rigida prima della sinistra.

All'autopsia si vede l'asportazione fatta completa senza lesioni dell'altro emisfero.

CONCLUSIONI.

Da tutte queste esperienze risulta in modo evidente che veramente la rigidità cadaverica è influenzata dalla normale connessione dei muscoli col sistema nervoso. In generale si irrigidiscono prima gli arti innervati dall'emisfero cerebrale e dalla metà del midollo che non hanno subito lesioni.

Il fenomeno è più evidente se si lascia l'animale ristabilire completamente dall'operazione, e si pone alla stufa a 37°.

Anche per le rane la differenza della rigidità dei due lati del corpo è più evidente in quelle che vengono uccise dopo parecchio tempo da che sono state operate al cervello: mentre in quelle che sono state operate di emisezione del midollo o del taglio dello sciatico, il fenomeno dell'irrigidimento cadaverico è manifesto anche se si uccidono gli animali quasi subito dopo l'atto operativo.

IV.

Clinica del Prof. Petteruti nello Ospedale Incurabili a Napoli

Il valore nutritivo della dieta lattea a seconda del modo di amministrarla.

Lavoro sperimentale pel Dott. PETITTI VINCENZO.

Si è discusso intorno alla dieta lattea, circa la digeribilità, circa la quantità di albumina che se ne assorbe; ma poco o nulla si è detto intorno alle modalità di tale dieta, rispetto agl'intervalli da serbarsi tra le singole somministrazioni.

Il Rubner è stato, si può dire, il solo che si è occupato dell'argomento, ma sempre riguardo alla quantità per cento di albumina non assorbita rispetto a quella introdotta, e non mai riguardo al metodo di somministrazione del latte.

Egli difatti dà le seguenti cifre: 6.5-7.0-7.7-12.0 per cento di albumina non assorbita rispetto a quella introdotta. (*Zeitschr. f. Biol.*, 1879. Bd. 15, S. 115; 1880, Bd. 16, S. 119; 1883, Bd. 19, S. 45).

Pel latte e formaggio, miscela notoriamente anche più digeribile: 2.9-4.9-3.7 per cento di albumina non assorbita. (*Zeitschr. f. Biol.*, 1889, Bd. 25, S. 553).

E questi sono i soli studi positivi che ho trovato circa il latte.

Per antica pratica si consiglia di somministrare il latte di vacca di cinque in cinque ore; poichè la caseina del latte di vacca forma nello stomaco un coagulo duro, grosso, per sciogliere il quale sarebbe necessario il detto intervallo di tempo.

Mettendo una nuova quantità di latte, prima che il coagulo formato antecedentemente sia completamente disciolto, si verrebbe a disturbare la digestione gastrica.

Però nella somministrazione di latte agli ammalati non tutti consigliano lo stesso sistema, per riguardo al tempo e quantità, e spesso si sente la necessità e si consiglia di somministrarlo molto frazionalmente ed a brevi intervalli.

Siccome però la Clinica non ancora ha dato una risposta definitiva intorno a questo argomento, io, con gli esperimenti che seguono, ammesso che la quantità media da somministrarsi agli ammalati sia di due litri nelle 24 ore, mi sono proposto di studiare quale sia la ripartizione nel tempo e nella quantità che meglio corrisponda ai bisogni nutritivi, cioè che dia minori perdite ed abbia per effetto la maggiore quantità di assorbimento e di fissazione di albumina nell'organismo.

Negli esperimenti che seguono mi sono servito del latte di vacca, e quindi le conclusioni sono riferibili esclusivamente a questo.

E possibile che vi siano differenze per le altre qualità di latte che si adoperano nella dieta degli ammalati, specialmente per quelle di capra e di asina; ma per queste differenze sarebbero necessari altri esperimenti, che, avendo io la opportunità, mi propongo di eseguire.

Mi sono proposto a tal uopo di ripartire la suddetta quantità di due litri di latte variamente nel corso del giorno, in proporzione di 500-400-320-255-150 cmc., somministrandoli ad intervalli di 5-4-3-2-1 ora; e di vedere nello stesso tempo la quantità di latte non digerita e quindi emessa per le fecce; la quantità di latte assorbita, ed in questa la quantità di albumina emessa per l'urina, sotto forma di composti azotati; e la quantità dell'albumina fissata nell'organismo.

Ho preso per punto di partenza il solo azoto, senza occuparmi dei grassi e degli idrocarbonati del latte, principalmente perchè l'assorbimento e le perdite dell'azoto possono più facilmente dimostrarsi negli escrementi e nelle urine.

Può sempre però pensarsi che per lo meno i grassi del latte non siano assorbiti con la stessa facilità che le albumine, ma sebbene le ricerche di queste sostanze negli escrementi non siano certamente difficili; la ricerca però dei prodotti di combustione di queste sostanze nell'organismo non riesce ugualmente facile, e non si può quindi agevolmente fare il bilancio degli introiti e degli esiti.

D'altra parte mi è sembrato che l'esame delle perdite di azoto per la via delle fecce, dell'azoto eliminato per la via delle urine durante la dieta lattea possa dare un concetto chiaro, se non completo, del valore nutritivo dei singoli metodi di distribuzione.

Era necessario per tale scopo: evitare che gl'infermi avessero preso altro cibo all'infuori del latte; che fosse serbata la distanza esatta delle ore; che si fosse raccolto scrupolosamente il materiale emesso nelle 24 ore; che nello intestino non si trovassero i residui degli alimenti presi prima di cominciare la dieta lattea.

Tali scopi ho potuto facilmente raggiungere in una sala di donne, dove ho potuto fare i miei esperimenti, poichè le inferme erano sotto la sorveglianza severa delle suore preposte alla sala, delle inservienti e mia: erano divise dalle altre e tenute sempre di vista.

Il latte si dava puntualmente alle ore stabilite, e si badava a che fosse bevuta tutta la quantità di latte data.

Circa la raccolta del materiale emesso nelle ventiquattro ore è stato un problema più complicato. Trattandosi di donne, era facile perdere una certa quantità di urina quando queste emettevano gli escrementi intestinali.

Ho ovviato a tale inconveniente costruendo un recipiente adatto, e cioè un recipiente di latta con un tramezzo che corrispondeva esattamente al tramezzo perineale, e che si estendeva sino al fondo, completamente saldato, in modo che s'impediva la miscela dei materiali.

Nella scelta delle inferme ho badato di non scegliere ammalate con lesioni dell'apparecchio gastro-enterico; con albuminuria (acciò non fossi tratto in inganno nel computo dello azoto emesso per le urine) ed ammalate con febbre, essendo ivi gli scambi organici patologicamente modificati.

Circa questo fenomeno della febbre non ho potuto fare a meno di scegliere un paio di tubercolotiche con febbre minima (un mezzo grado) non presentandosi la opportunità di sceglierne altre. Il metodo che ho seguito nelle ricerche è stato il seguente.

La mattina alle 10 raccoglievo il materiale emesso nelle ventiquattro ore; misuravo esattamente la quantità di urina; cinque cmc. di queste sottoponevo al processo di Kjeldhal. Circa le fecce, le pesavo esattamente, aggiungevo dell'acido solforico sino a sufficiente acidità, e le concentravo a bagno-maria sino a che divenivano omogenee. Raffreddate, le tornavo a pesare, ne prendevo cinque grammi che sottoponevo allo stesso processo di Kjeldhal, e calcolavo l'azoto sul concentrato.

Ogni ammalata la tenevo in esperimento per cinque giorni. Trascuravo gli escrementi e le urine emesse nei primi due giorni, e le ricerche le facevo esclusivamente sui materiali emessi nel terzo, quarto e quinto giorno.

Il primo giorno quindi delle tabelle che seguono corrisponde al terzo giorno della dieta, e così rispettivamente il secondo e terzo delle tabelle corrispondono al quarto e quinto della dieta sperimentata.

***

Ho diviso tutti gli esperimenti in cinque serie, comprendente ognuna cinque esperimenti sopra cinque individui diversi.

In una prima serie ho diviso la razione totale di latte, due litri, in quattro porzioni di cinquecento cmc. ognuna, somministrati a distanza di cinque ore e cioè: alle 9-14-19-24.

In una seconda serie ho somministrato il latte ogni quattro ore in porzioni di quattrocento cmc. ognuna, e cioè: alle ore 8-12-16-20-24.

In una terza serie ho distribuito tutto il latte in sei porzioni, di trecento-venti cmc. ognuna, somministrandolo ogni tre ore, e cioè: alle 8-11-14-17-20-23.

In una quarta serie ho dato il latto ogni due ore, in quantità di duecento-cinquanta cmc. per volta, alle ore: 9-11-13-15-17-19-21-23.

In una quinta serie ho dato il latte ogni ora in quantità di centocinquanta cmc. dalle ore 9 sino alle 21.

***

Ogni serie di esperimenti trovasi riferita nelle seguenti tabelle.

La prima colonna contiene il numero progressivo degli esperimenti.

La seconda i giorni in cui si è raccolto il materiale, intendendosi pel n. 1° il giorno 3° dell'esperimento e così via.

La terza contiene le malattie da cui erano affette le inferme sulle quali sperimentavo.

La quarta e la quinta la quantità delle urine e delle fecce emesse nelle ventiquattro ore.

La sesta e settima colonna, la quantità di azoto contenuta nelle urine e fecce emesse nelle ventiqualtro ore.

La ottava, l'azoto perduto per cento dello azoto introdotto.

La nona colonna, l'albumina fissata dallo organismo, calcolata, sottraendo dalla quantità di azoto introdotto quella emessa per le urine e per le fecce.

Finalmente la colonna delle osservazioni.

TABELLA I. — *Somministrazione del latte ogni cinque ore.*

Azoto contenuto nel latte gm. 4.769 per mille.

Numero progressivo	Giorno	MALATTIA	Urina nelle 24 ore — cmc.	Fecce nelle 24 ore — gm.	Azoto delle urine — gm.	Azoto delle fecce — gm.	Azoto perduto per cento — gm.	Albumina fissata — gm.	Osservazioni
1	1°	Insufficienza mitralica	1174	650	5.9827	2.2932	20.455	10.4925	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1100	650	5.4810	2 2750			
	3°		990	450	6.2370	1.2852			
		Media. . . .	1088	583.3	5.90	1.9511			
2	1°	Insufficienza mitralica	1900	51	10.640	0.554	5 829	2.7405	Fecce solide. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1327	44.5	7.9885	0.6043			
	3°		1315	117	6.9958	0.5077			
		Media. . . .	1514	76.83	8.5414	0.556			
3	1°	Insufficienza aortica	1510	282.5	6.2574	1.3276	9.919	13.5975	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		905	178.5	4.3078	1.1076			
	3°		2240	112	8 6553	0.4032			
		Media. . . .	1551.6	191	6.4086	0.9461			
4	1°	Peritonite sierosa cronica	1900	407	12.236	2.8427	23.266	— 42.1666	Id.
	2°		1830	303	13.3224	1.8270			
	3°		2237	609	16.7117	1.9879			
		Media. . . .	1989	439.6	14.09	2.2192			
5	1°	Stenosi mitralica	1370	129	7.9405	1 808	17.159	2.0866	Fecce solide. Qualche coagulo visibile di caseina.
	2°		1415	264	7.924	2.1476			
	3°		1220	237	6.832	1.5819			
		Media. . . .	1335	210	7.5655	1.6367			
Media delle perdite per la via intestinale							15.347	. .	

Tabella I.

In questa tabella le maggiori perdite per la via dell'intestino sono rappresentate dal n. 4 e dal n. 1; mentre però nel n. 4 si è avuto insieme alle grandi perdite del latte, anche una perdita di albumina del corpo che corrisponde a gm. 42. 166; invece nel n. 1 si è avuto una fissazione di albumina, che in media è rappresentata per ogni giorno da gm. 10. 49.

Questa differenza non può altrimenti spiegarsi che pel fatto, che il n. 4 era rappresentato da una donna affetta da peritonite sierosa cronica, e con la dieta lattea si era aumentata naturalmente la quantità delle urine, che erano arrivate a circa due litri al giorno. Questo aumento delle orine si trovava in coincidenza con la diminuzione del liquido ascitico contenuto nel peritoneo, ed allora la perdita di albumina del corpo durante la dieta lattea non deve interpretarsi come perdita dell'albumina dei tessuti, ma invece come la emissione per le urine di quello azoto che proveniva anche dalla ossidazione dell'albumina che veniva dall'assorbimento del liquido essudativo, che è anche un liquido fortemente albuminoso. Sicchè nel sangue di questa inferma non solo circolava l'albumina proveniente dall'assorbimento dei materiali nutritivi, ma benanche quell'albumina che era contenuta nel liquido ascitico. Pare che precisamente questa albumina con la sua ossidazione e riduzione in sostanze azotate dell'urina, era quella che rappresentava le grandi perdite di albumina verificatesi in questo caso.

Nel n. 1 invece, mentre vi è stata anche una perdita di più del 20 per cento del latte somministrato, pure la quantità di albumina assorbita dell'80 per cento circa, per buona parte è stata fissata nei tessuti.

Il 2° caso ha avuto la minore perdita di albumina per le fecce, poichè per ogni cento di latte non ne ha perduto che sei, eppure l'albumina fissata nei tessuti non ha raggiunto che la cifra di gm. 2. 74 al giorno.

Il n. 5 che invece ha perduto per l'intestino il 17. 15 per cento dell'azoto introdotto, non ne ha fissato che anche 2.

Ciò dimostra che non vi è proporzione tra la quantità di azoto perduto per l'intestino e la quantità di azoto fissato nell'organismo, la quale ultima pare che stia piuttosto in rapporto con la malattia da cui l'inferma è affetta. Da questa tabella quindi può farsi solamente la deduzione che con la somministrazione del latte col metodo di cinquecento cmc. per ogni cinque ore si ha una perdita media per l'intestino di 15. 347 per cento e quindi se ne assorbono 84. 653 con un massimo di perdita di 23 ed un minimo di circa 6 per cento.

La quantità poi di albumina che viene fissata nell'organismo non ha nessun rapporto con l'assorbimento intestinale.

Tabella II. — *Somministrazione del latte ogni quattro ore.*

Azoto contenuto nel latte gm. 4. 769 per mille.

Numero progressivo	Giorno	MALATTIA	Urina nelle 24 ore — cmc.	Fecce nelle 24 ore — gm.	Azoto delle urine — gm.	Azoto delle fecce — gm.	Azoto perduto per cento — gm.	Albumina fissata — gm.	*Osservazioni*
1	1°	Insufficienza mitralica	2590	367	8. 7334	2. 2231	17. 111	— 1. 4517	Fecce diarroiche. Qualche coagulo visibile di caseina.
	2°		1670	338	8. 183	1. 865			
	3°		1360	51	7. 5017	0. 8082			
		Media. . . .	1873.3	252	8. 1393	1. 6321			
2	1°	Insufficienza mitralica	1615	607	6. 8021	3. 7141	22. 398	1. 2645	Fecce diarroiche. Qualche coagulo visibile di caseina. Grande debolezza.
	2°		1385	429	6. 2048	1. 7802			
	3°		1065	187	8. 5881	0. 915			
		Media. . . .	1355	407. 6	7. 1983	2. 1364			
3	1°	Scrofolosi .	940	432	9. 5278	2. 4269	24. 671	— 12. 1656	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina. Grande debolezza.
	2°		1185	498	9. 5226	2. 8537			
	3°		1000	339	8. 372	1. 7789			
		Media. . . .	1041.6	423	9. 1408	2. 3531			
4	1°	Insufficienza mitralica	2800	164	16. 6208	2. 2007	19. 251	— 26. 9274	Fecce solide. Nessun coagulo visibile di caseina. Grande debolezza.
	2°		1650	169	9. 24	2. 1319			
	3°		1710	89	9. 9111	1. 176			
		Media. . . .	2053.3	140 6	11. 9239	1. 8362			
5	1°	Insufficienza mitralica	970	604	5. 5678	1. 5612	31. 752	— 5. 8206	Fecce diarroiche. Diversi coaguli visibili di caseina.
	2°		1400	800	8. 036	4. 155			
	3°		1650	600	8. 7318	3. 3616			
		Media. . . .	1340	668	9. 4452	3. 0286			
Media delle perdite per la via intestinale.							23. 076	. .	

Tabella II.

Questa tabella si riferisce alla dieta lattea con la somministrazione di quattrocento cmc. ogni quattro ore sino alla quantità totale di due litri.

Ciò che risulta a prima vista è:

1° Che in tutte le ammalate, meno nel 2° caso, le fecce sono state liquide, con coaguli di latte più o meno visibili.

2° Che non ostante gli stati morbosi presso a poco simili a quelli della tabella precedente, pure in quattro casi sopra cinque si è notata una perdita notevole dell'albumina del corpo, che nel 4° caso è arrivata a gm. 27 circa al giorno.

3° Che le quantità di azoto perdute per la via intestinale hanno raggiunto la cifra media di 23.076 per cento con un massimo di 31.78 ed un minimo di 17.11.

4° Anche qui si vede lo stesso che nella tabella 1ª, che cioè le perdite intestinali non sono in rapporto con l'albumina fissata, poichè mentre il n. 2 presenta una perdita di 22.40 per cento circa, dà una fissazione di albumina di 1.26; mentre il n. 4, con una perdita di azoto intestinale di 19.25 per cento dà una perdita di azoto dell'organismo di gm. 26.92.

TABELLA III. — *Somministrazione del latte ogni tre ore.*

Azoto contenuto nel latte grammi 4. 769 per mille.

Numero progressivo	Giorno	MALATTIA	Urina nelle 24 ore — cmc.	Fecce nelle 24 ore — gm.	Azoto delle urine — gm.	Azoto delle fecce — gm.	Azoto perduto per cento — gm.	Albumina fissata — gm.	*Osservazioni*
1	1°	Insufficienza mitralica	2125	295	7. 3185	2. 4447	15. 611	4. 1033	Fecce semisolide. Nessun coagulo di caseina, visibile.
	2°		1950	50	7. 5894	0. 4998			
	3°		2010	167	7. 2601	0. 5227			
		Media	2028.3	170.6	7.3893	1. 489			
2	1°	Tubercolosi polmonare	1400	312	6. 0368	1. 2593	15. 387	15. 3111	Fecce diarroiche. Molti coaguli visibili di caseina.
	2°		1230	466	5. 2348	1. 5086			
	3°		1090	780	5. 5546	1. 6412			
		Media	1240	519.3	5.6087	1. 4677			
3	1°	Stenosi mitralica	450	980	6. 30	4. 7338	41. 287	0. 2394	Fecco semisolide. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		228	843	3. 192	1. 818			
	3°		482	900	7. 1923	5. 2626			
		Media	386.6	907.6	5. 5614	3. 9381			
4	1°	Senza alcuna malattia	1275	145	7. 6398	0. 8008	18. 685	— 4. 9965	Fecce semisolide. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1180	232	7. 7974	2. 0133			
	3°		1115	423	10. 2401	2. 5326			
		Media	1190	266.6	8. 5591	1. 7822			
5	1°	Bronchite cronica	412	900	4. 1068	1 8620	25. 704	15. 9813	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		790	857	5. 8396	2. 6921			
	3°		400	905	3. 6064	2. 801			
		Media	534	887.3	4. 5176	2. 4517			
Media delle perdite per la via intestinale.							23. 335		

TABELLA III.

Questa tabella contiene i casi nei quali si è somministrato il latte ogni tre ore, alla dose di cmc. trecentoventi, in modo da somministrarne sempre due litri nelle ventiquattro ore.

Anche in questa tabella le perdite dalla via dell'intestino raggiungono il 23.335 per cento dell'azoto introdotto, con un minimo di 15 ed un massimo di 41.

In quattro casi la dieta lattea ha determinato la fissazione di gm. 15 a 16 di albumina al giorno.

Nel 2° e 5° caso, precisamente in due ammalate con morfi respiratorii, senza rapporto con le perdite intestinali, che nella prima erano di 15 e nella seconda di 22.

È notevole il n. 4, nel quale si trattava di una donna senza veruna malattia, piuttosto avanzata di età, nella quale, sebbene le perdite intestinali non fossero state rilevanti (18.68 per cento), pure vi è stata una perdita di albumina del corpo di circa 5 gm. al giorno; ciò che potrebbe accennare ad un fatto ampiamente dimostrato dall'esperienza, che la dieta lattea per gl'individui adulti non sia una dieta fisiologica, e che non sia al caso di aumentare l'albumina del corpo, come avviene nei poppanti e negli ammalati.

Il latte dunque non deve riguardarsi come un alimento completo, che solamente nei casi nei quali la dieta mista delle sostanze vegetali ed animali non possa somministrarsi per ragioni di età e di malattia.

TABELLA IV. — *Somministrazione del latte ogni due ore.*

Azoto contenuto nel latte gm. 4.769 per mille.

Numero progressivo	Giorno	MALATTIA	Urina nelle 24 ore — cmc.	Fecce nelle 24 ore — gm.	Azoto delle urine — gm.	Azoto delle fecce — gm.	Azoto perduto per cento — gm.	Albumina fissata — gm.	*Osservazioni*
1	1°	Cirrosi epatica (Stadio di passaggio)	1220	463	7.1394	2.1085	24.176	— 9.1541	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1510	517	9.87	2.3323			
	3°		1375	546	9.1245	2.422			
		Media . . .	1368.3	508.6	8.8037	2.206			
2	1°	Tubercolosi polmonare	750	604	9.345	2.2926	21.18	— 9.7666	Id.
	2°		750	527	9.87	2.3274			
	3°		650	321	8.049	1.4406			
		Media. . . .	683.3	484	9.088	2.0202			
3	1°	Tubercolosi polmonare	1440	285	9.959	1.834	15.38	— 8.8877	Id.
	2°		1115	146	8.3669	0.903			
	3°		1075	290	10.1738	1.666			
		Media. . . .	1206.6	240.3	9.4999	1.467			
4	1°	Insufficienza mitralica	3355	352	12.2122	2.6892	18.037	— 8.4125	Id.
	2°		2375	172	8.3125	1.127			
	3°		2310	178	6.9854	1.3454			
		Media. . . .	2680	234	9.17	1.7205			
5	1°	Aneurisma dell'aorta	1625	240	7.1455	1.8615	16.271	13.5353	Id.
	2°		1325	186	5.1569	1.8673			
	3°		1175	110	5.1324	0.9273			
		Media. . . .	1375	178.6	5.8109	1.552			
Media delle perdite per la via intestinale							19.009	. .	

TABELLA IV.

In queste tabelle sono riferiti i casi nei quali la somministrazione del latte, sempre di due litri nelle ventiquattro ore, si è fatta ad intervalli di due ore, somministrandone ogni volta la quantità di duecentocinquanta cmc.

Dallo studio dei numeri contenuti in questa tabella risultano i fatti seguenti:

1° La media delle perdite giornaliere per la via dello intestino è del 19 %, con un minimo di 15 ed un massimo di 24, cioè con una uniformità piuttosto costante;

2° La fissazione di albumina in questa forma di dieta è stata negativa nei primi quattro casi, dei quali nei tre primi esistevano veramente malattie che ordinariamente procedono col consumo dell'organismo; nel quarto la insufficienza mitralica si trovava nel periodo in cui pel mancato compenso viene a soffrire anche lo stato nutritivo dei tessuti.

In questi casi le perdite di albumina hanno variato dagli otto ai nove grammi al giorno.

Nel 5° caso si è avuta la fissazione di 13 grammi al giorno di albumina, ma in questo caso nè esistevano malattie costituzionali, nè del tubo digerente, poichè si trattava di una donna affetta da aneurisma aortico con compressione delle grosse vie respiratorie.

In tutte queste ammalate le evacuazioni sono state sempre liquide, sebbene non fosse riconoscibile nelle fecce la caseina coagulata in forma di grumi.

TABELLA V. — *Somministrazione del latte ogni ora.*

Azoto contenuto nel latte gm. 4.769 per mille.

Numero progressivo	Giorno	MALATTIA	Urina nelle 24 ore — cmc.	Fecce nelle 24 ore — gm.	Azoto delle urine — gm.	Azoto delle fecce — gm.	Azoto perduto per cento — gm.	Albumina fissata — gm.	*Osservazioni*
1	1°	Stenosi mitralica	730	103.5	4.496	0.8392	13.426	12.4518	Fecce solide. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1050	118	7.5558	0.9238			
	3°		1200	229	6.72	2.0729			
		Media. . . .	996.6	150.2	6.2575	1.2786			
2	1°	Peritonite sierosa cronica	1555	228	12.1912	0.466	12.013	— 15.1015	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		1700	65	10.8201	0.3226			
	3°		1500	479.5	9.45	2.6488			
		Media. . . .	1585	257.5	10.8201	1.1458			
3	1°	Sifilide costituzionale	2220	158	8.8888	0.9537	8.995	— 0.0146	Fecce solide. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		2060	111	8.352	0.7623			
	3°		1700	Non ne ha emesse	8.806	..			
		Media. . . .	1996	89.66	8.6822	0.8580			
4	1°	Cirrosi epatica (Stadio di passaggio)	1105	358	8.6632	2.5235	29.063	— 13.4893	Fecce diarroiche. Nessun coagulo visibile di caseina.
	2°		620	580	8.0724	2.656			
	3°		1050	493	10.0842	3.1909			
		Media. . . .	925	477	8.9399	2.7668			
5	1°	Tubercolosi polmonare	550	646	8.47	3.9733	33.201	— 9.6584	Id.
	2°		600	513	8.652	2.5026			
	3°		500	573	6.65	3.0247			
		Media. . . .	550	577.6	7.924	3.1668			
Media delle perdite per la via intestinale							19.340	..	

Tabella V.

Questa tabella si riferisce ai casi nei quali la somministrazione del latte è stata fatta in dose di cmc. centocinquanta per ogni ora.

Anche con questo metodo le fecce sono state a preferenza liquide.

Le perdite medie dello azoto per la via dello intestino sono state egualmente come nella tabella precedente di 19. 34 con una maggiore irregolarità, poichè vi è stato un minimo di 9 ed un massimo di 33.

Anche con questo metodo in quattro casi su cinque vi è stata una perdita di albumina del corpo, sicchè le ammalate sottoposte a questa specie di dieta, piuttosto che migliorare nello stato nutritivo, hanno deteriorato. Sebbene per questa ultima considerazione si debba notare che quelle che hanno subìte perdite nutritive si trovavano già affette da morbi così detti esaurienti.

Il solo primo caso con stenosi mitralica ha presentato una fissazione di albumina di 12. 45 al giorno, con perdita intestinale piuttosto scarsa.

Conclusioni generali.

Da quanto precede si possono dunque fare le conclusioni seguenti:

1° Il metodo che dà minori perdite è quello che corrisponde alla somministrazione di cmc. cinquecento di latte ogni cinque ore (tabella 1ª).

Le perdite intestinali si riducono in questo caso al 15. 34 %. Segue per ragione delle perdite intestinali la distribuzione ogni due ore, nella proporzione di cmc. ducentocinquanta per volta, con una perdita intestinale di 19 % dello azoto introdotto, e con una uniformità piuttosto costante (tabella 4ª).

Viene in terzo luogo la somministrazione per ogni ora di cmc. centocinquanta con una perdita intestinale di 19. 34 % dell'azoto introdotto e con notevoli sbalzi (tabella 5ª).

In quarto luogo deve collocarsi la somministrazione di cmc. quattrocento per ogni quattro ore, con una perdita intestinale di 23 % dello azoto introdotto (tabella 2ª).

La peggiore, finalmente, dal punto di vista delle perdite intestinali è di cmc. trecentoventi ogni tre ore, con una perdita del 23 35 % dello azoto introdotto (tabella 3ª).

2° Il valore nutritivo del latte non sta in verun rapporto con l'assorbimento intestinale, poichè vi sono casi di minimo assorbimento intestinale e massima fissazione dell'albumina nel corpo (caso 1°, tabella 1ª), e vi sono casi nei quali con una perdita intestinale resa meno notevole, e quindi con un assorbimento sufficiente di azoto si ha pur tuttavia una perdita di albumina fino a grammi 27 al giorno (caso 4°, tabella 2ª).

3° Pare che l'assorbimento dei liquidi albuminosi depositati nelle cavità del corpo per infiammazione vada congiunto a maggiore ossidazione dell' albumina, e ad una notevole perdita dell'albumina del corpo, senza che questa perdita possa interpretarsi come un deperimento nutritivo (caso 4°, tabella 1ª)

4° Sembra finalmente risultare dagli esperimenti riportati che, mentre la dieta lattea determina negli ammalati una notevole fissazione di albumina, nei sani essa invece sarebbe associata a deperimento dell'organismo (caso 4°, tabella 3ª).

Queste due deduzioni (3ª e 4ª) non hanno l'appoggio che di un caso solo ognuna dei nostri esperimenti, sebbene sieno ampiamente dimostrate dalla esperienza giornaliera.

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno X. Roma, marzo 1903 Vol. X-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Dalla Clinica medica della R. Università di Cagliari
diretta dal prof. Ignazio Fenoglio

Ulteriori osservazioni sulla genesi e sede di formazione dell'acido urico

per il dott. BENVENUTO MELIS-SCHIRRU, assistente.

Nel 1898, basandomi sulle mie stesse osservazioni chimico-cliniche, provata insostenibile la teoria dell'Orbaczewski sulla origine leucocitolitica dell'acido urico nell'organismo dell'uomo, trassi alla deduzione che iperformazione urica ed iperleucocitosi, piuttosto che due fatti dipendenti il primo dal secondo, potevano con maggior verisimiglianza considerarsi come due fatti dipendenti da una stessa, unica causa: la alterata funzione degli organi linfo-adenoidi.

Ciò non fu che la genuina espressione delle analisi del ricambio azotico ed alloxurico in confronto al contenuto in leucociti del sangue, negli ammalati. Tali analisi mi rivelavano di fatto che nelle malattie con alterazione della sola milza (malaria, infezioni acute in genere) si aveva il solo aumento del tasso dell'acido urico sino a portarlo al massimo della media normale, mentre la mancanza della milza o la lesione di essa unita ad alterazione dei gangli linfatici, portava, quasi costantemente, allo aumento dell'acido urico nelle urine ed alla iperleucocitosi.

Sicchè formulai la conclusione che: « l'esagerata funzione degli organi linfo-adenoidi porta all'accumulo in essi di una sostanza chiamata o nucleina dal Kossel o purina dal Fischer, la quale, o scindendosi e successivamente ossi-

dandosi, oppure oltre a ciò organizzandosi per un processo iperattivo biochimico che ci sfugge, ci dà l'aumento ora del solo corpo alloxurico, ora di questo e del contenuto in leucociti del sangue ».

Omettendo le mie osservazioni sul reperto ematologico in appoggio della mia opinione, ricorderò che l'iperglobulia con relativa iperleucocitosi nei casi di assenza di milza è stata osservata già e studiata da molti insigni autori. Il Dominici inoltre alla « Société de Biologie » nel 24 dicembre 1898 comunicava d'aver avuto occasione di esaminare il sangue di una donna colpita, dopo la splenectomia, da bronco-pneumonite tubercolare e di avervi constatato un gran numero di emazie nucleate e di cellule basofile derivanti dal midollo osseo. La soppressione della funzione splenica, allo stesso tempo che l'infezione tubercolare acuta sopraggiunta, avevano quindi creato una sindrome ematologica manifestante il concorso del midollo osseo nella formazione dei leucociti, sindrome che facilmente si riscontra nell'anemia infantile pseudo-leucemica. M. Vaquez, pure escludendo che la sola splenectomia potesse portare alla formazione delle emazie nucleate, concludeva tuttavia che il processo emopoietico mielogeno serve ad assicurare la rinnovazione del sangue in sostituzione della milza.

Questa superattività del midollo osseo, dopo la splenectomia venne pure in seguito confermata dal Rendu, da F. Widal, da Variot, Monterol, Martin, Netter, Battistini, ecc., ecc.

Stabilito pertanto l'aumento dei leucociti nel sangue degli splenectomizzati e quindi stabilita in essi l'iperattività degli organi linfo-adenoidi; osservato che alla iperleucocitosi quasi costantemente si associa un'iperformazione urica, nasceva spontanea la curiosità di conoscere gli effetti della somministrazione della nucleina, della sostanza madre dell'acido urico, incriminato della causa della gotta, in quegli individui i quali, secondo le ultime osservazioni sembrerebbero dover già presentare il *substratum* necessario ed indispensabile per l'origine della gotta stessa.

A priori ed a fil di logica, in questi casi, anche piccolissime quantità di nucleina, somministrate, già dovevano influenzare in qualche modo la formazione urica; grandi quantità di essa poi, portando un eccesso ragguardevole o di nucleina o dei prodotti di scomposizione di questa in quegli organismi già predisposti, dovevano produrre qualcuno di quei tanti sintomi che anche lontanamente abbozzano il quadro morboso della uricemia. La leucocitosi ancora doveva pur essa restare influenzata in più od in meno, a seconda dell'intossicazione uricemica o nucleinica più o meno marcata.

Ammesse perciò, momentaneamente queste due ipotesi, bisognava che esse venissero controllate e confermate dall'analisi chimica e dal reperto microscopico.

Quali individui che meglio si prestavano alle mie esperienze scelsi le donne le quali, durante il tempo dell'esperimento erano tenute in assoluto riposo a letto.

***

Lo studio degli effetti della somministrazione della nucleina o di sostanze ricche di questa, quali il timo, la milza, il midollo osseo, negli organismi sani e negli ammalati, come pure negli animali da esperimento, fu riconosciuto utile e necessario sin dal primo momento, si può dire, in cui l'Horbaczewski formulava la sua teoria, « essere, cioè, la nucleina la sostanza madre del corpo alloxurico », e la incriminava dell'uricemia.

L'Horbaczewski stesso, di fatto, nel 1891, in un lavoro dal titolo *Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xantinbasen, sowie der Entstehung der Leucocytosen in Säugethierorganismus* (1) per la prima volta metteva in campo la questione della iperleucocitosi susseguente alla somministrazione di polpa splenica, la quale contiene grandi quantità di nucleina. Questa asserzione veniva da lui stesso confermata con altro suo lavoro: *Zur Kenntniss der Nucleinwirkung* (2), dove egli così concludeva: « l'unico sintomo comparso costantemente, sia negli animali da esperimento che negli uomini per azione della nucleina è l'aumento dei leucociti del sangue, i quali si videro moltiplicarsi del doppio. Tale leucocitosi compare subito dopo la somministrazione della nucleina, cade lentamente ed appena dopo 18-24 ore interamente scompare. La leucocitosi per nucleina compare costante anche in diversi stati patologici ».

Tale conclusione dell'Horbaczewski sollecitò tosto una serie numerosa di lavori di controllo. Goldscheider e Paul Jacob (3) somministrarono per iniezioni subcutanee l'estratto carboglicerato di diversi organi seguendone l'influenza sulla leucocitosi. Il loro lavoro, apparso nel 1894, concludeva: « le iniezioni di estratto di milza, di timo e di midollo osseo arrecare un reale aumento del numero dei leucociti del sangue; l'estratto di pancreas, fegato, rene e tiroide non produrre invece alcun identico effetto. »

Avevano inoltre potuto osservare che l'estratto splenico si mostrava meno efficace nella produzione della iperleucocitosi che non quello di timo e di midollo osseo, coi quali, specie col primo, si aveva un aumento di leucociti straordinariamente notevole e duraturo. Spiegarono l'osservazione con l'ammettere negli ultimi due organi un'abbondanza di sostanza midollare, e quindi di nucleina, maggiore che non nella milza, come già appare dalla sola osservazione microscopica e come ben era già stato dimostrato da Kossel, Kossel e Neumann, Lilienfeld, Blumenthal, ecc.

I medesimi Goldscheider e Paul Jacob, allo stesso tempo, iniettarono sotto cute l'acido nucleinico, tal quale il Kossel l'aveva preparato dal lievito di birra. L'iperleucocitosi ottenuta in questo caso fu molto più marcata, sebbene essi siansi astenuti dal dare alcuna conclusione in proposito, stante la limitazione delle osservazioni.

Marcatissima iperleucocitosi potè pure riscontrare P. F. Richter (4) in seguito alla somministrazione per via interna di nucleinato di sodio in un convalescente di catarro gastro-intestinale. Tale iperleucocitosi raggiungeva il suo acme quattro

ore dopo la ingestione del preparato nucleinico e ventiquattro ore dopo era completamente scomparsa.

Sembrava pertanto già comprovata ed indiscutibile la produzione della iperleucocitosi per la somministrazione di sostanze nucleiniche, sia per la via digerente che per la via subcutanea, allorchè nell'ottobre 1893 il Wells di New-York (5), nella sua analisi critica sulla teoria dell'immunità con la nucleina, concludeva che fra leucocitosi dopo la somministrazione della nucleina e vera iperleucocitosi totale, assoluta, quale si può avere in varii stati patologici, non esiste alcuna fondata relazione. « Le teorie di una leucocitosi artificialmente « prodotta, secondo le quali si ha una neo produzione di leucociti per mezzo della « introduzione di un organo ematopoietico, sono incompatibili coi fatti, poichè in « esse si fanno derivare soltanto gli elementi mononucleari, mentre in tutte le « forme di vera leucocitosi non soltanto le mono, ma anche e specialmente le « polinucleari aumentano. »

Il Wells perciò, onde trovare una spiegazione razionale dei risultati delle esperienze dei precedenti autori, accettava un'azione chemiotattica esercitata dalle sostanze nucleiniche introdotte; in conseguenza della quale le cellule mononucleari, le maggiormente influenzate dall'influsso chemiotattico, verrebbero chiamate alla periferia. In altre parole, la così detta leucocitosi nucleinica non sarebbe che una leucocitosi locale, apparente, soltanto un accumulo dei leucociti nella circolazione periferica senza aumento assoluto del numero totale dei leucociti circolanti in tutto il corpo. « Tali vedute, dice sempre il Wells, sono con« fermate dal fatto che contemporaneamente alla comparsa di una leucocitosi « nei vasi periferici, si trova una diminuzione dei corpuscoli bianchi nei vasi « interni. »

Quanto sia artificiosa la conclusione del Wells ognun comprende solo che si pensi:

1° che se una sostanza chimica esercita una data azione su un dato sistema di tessuto vivente, isto-anatomicamente e funzionalmente identico tutto quanto, non vi ha una ragione per la quale detta azione debba estrinsecarsi più verso una porzione di detto sistema, che verso l'altra.

2° che se il Wells ha realmente potuto constatare nei vasi interni, contemporaneamente alla leucocitosi periferica, una diminuzione di leucociti, ha egli tenuto conto da qual organo interno immediatamente defluiva il sangue da lui esaminato?

Pertanto già col Wells sorgono dissensi sul rapporto fra leucocitosi e somministrazione nucleinica; i dissensi e la discrepanza di pareri aumentano quando l'attenzione e le esperienze si rivolgono al controllo della seconda parte della teoria dell'Horbaczewski, quella che dai leucociti distruttisi fa derivare acido urico e basi alloxuriche.

***

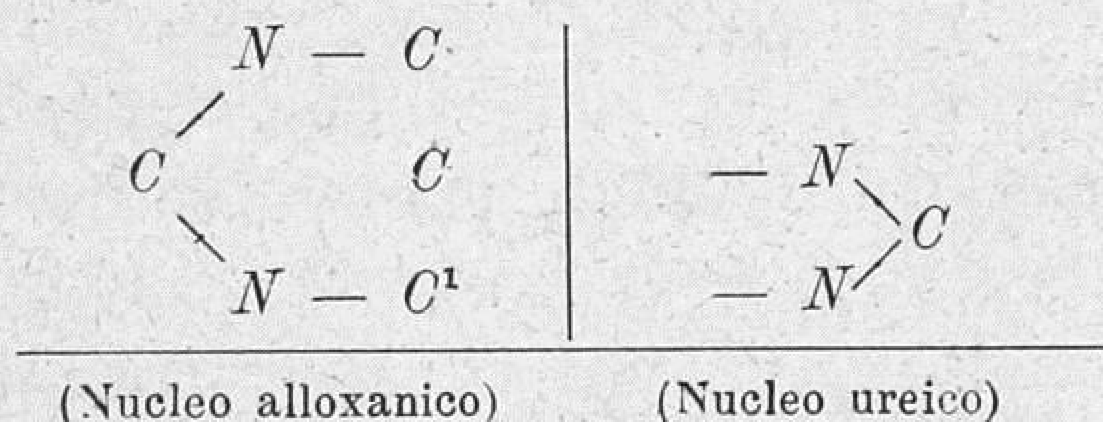
A maggior schiarimento di quanto vo esponendo ricorderò che le sostanze nucleiniche, entità chimiche ora ben definite e diverse radicalmente dagli albuminoidi, sono dei proteidi che dopo la digestione cloridropeptica lasciano un residuo insolubile di vera nucleina o acido nucleinico, il quale scindendosi in contatto di acidi minerali diluiti, dà luogo a basi alloxuriche ed acido fosforico.

Tali proteidi, nell'avvicendarsi dei progressi della chimica fisiologica, ebbero diversi nomi a seconda, si può dire, del diverso modo di considerarli dei varii autori. Furono quindi chiamati istofibrinogene e citofibrinogene, citoglobina e preglobulina, nucleoistone, ecc., ecc.

L'acido nucleinico, acido organico ricco di fosforo, oltre che ad ottenersi per scissione dalle nucleine, si trova anche libero negli organi e come tale fu trovato dal Mischer negli spermatozoi del salmone, da Kossel e Neumann nello storione, dal Mathwes nell'aringa. Costituisce con le sue combinazioni lo stroma principalmente dei nuclei ed in parte anche del protoplasma cellulare, corrispondendo così, verisimilmente, alla sostanza chiamata in istologia cromatina. Esso non compare nei liquidi organici che come prodotto di distruzione cellulare.

In conformità alle diverse basi xantiniche con cui esso si combina furono dal Kossel stabilite quattro qualità di acido nucleinico: in tutte però il quantitativo di fosforo sta a quello di azoto come 1:3; tutte, scomponendosi, non dànno più sostanze proteiche, ma acido fosforico e basi alloxuriche: xantina, cioè, ipoxantina, guanina, adenina, citosina, eteroxantina, paraxantina negli organismi animali; nelle piante invece dànno teofillina, teobromina e caffeina.

Furono queste basi denominate alloxuriche perchè la loro molecola contiene un nucleo alloxanico e un nucleo ureico.



(Nucleo alloxanico) (Nucleo ureico)

Confrontando pertanto la formula razionale chimica dell'acido urico con quella delle basi alloxuriche si restò sorpresi dell'affinità di struttura molecolare di tali corpi; venne quindi giusta e spontanea l'ipotesi di un certo legame fra acido urico e basi alloxuriche (in una chiamati corpo alloxurico) e per conseguenza fra acido urico e nucleina, la sostanza generatrice, in crogiuolo, delle basi alloxuriche.

Stabilito pertanto col Kossel derivare il copo alloxurico specie dal nucleo cellulare, giunta la teoria dell' Horbaczewski a stabilire un nesso etiologico fra leucocitosi nel torrente circolatorio ed eliminazione di acido urico con le urine, egli era naturale che l'attenzione degli studiosi si rivolgesse a studiare il

ricambio del corpo alloxurico in specie presso quegli ammalati nei quali il contenuto in leucociti del sangue sempre devia dalla norma, sia per eccesso sia per difetto, onde potere o no così confermare e consolidare la teoria dell'Horbaczewski. Sfortunatamente per questo, non sempre le esperienze al riguardo riuscirono favorevoli ad esso (Kühnan, Zagari e Pace, Melis-Schirru, ecc.).

Si studiò pure il rapporto fra acido urico delle urine e leucocitosi del sangue in seguito alla ingestione di sostanze ricche di nucleina od alla somministrazione di derivati nucleinici o di nucleina naturalmente o artificialmente preparata. Epperò nell'ultimo decennio la teoria dell'Horbaczewski ebbe un largo e vario controllo, dai cui risultati la connessione fra leucocitosi ed iperformazione urica sofferse delle restrizioni non insignificanti.

Deduzioni d'indole puramente chimica portarono l'Horbaczewscki a far derivare l'acido urico dalla sostanza nucleare, senza che egli avesse ciò ottenuto direttamente come ottenne il Kossel per le basi xantiniche. Tuttavia le antiche osservazioni del Galvani, dello Zaleschy, del Chrzonzewski (6), Pawlinoff (7), Schroeder (8) avevano già preveduta l'origine nucleare dell'acido urico, giacchè dimostrarono esse depositi uratici vicino al nucleo cellulare negli uccelli nei quali si determinava artificialmente la necrosi dei tessuti.

Queste ricerche, ripetute e confermate pienamente dalle ulteriori esperienze, di identica natura, praticate dal Colasanti (9), Ebstein e Nicolaier (10) Likhatscheff (11), ecc., non bastarono per convalidare la teoria dell'Horbaczewski, la quale, in modo diverso doveva ulteriormente essere controllata e soffrire delle obbiezioni numerose e giuste, che ne resero dubbio il contenuto.

Per trascurare le esperienze di Mach, Kerner, Nenki e Sieber, le quali, ammessa già come assioma la derivazione dell'acido urico dalle basi xantiniche, erano piuttosto dirette a stabilire l'organo sede della trasformazione di dette basi in quell'acido, passerò allo Stadthagen (12), che iniziò un'altra serie di ricerche. Egli, vanamente sperimentata l'allantoina, somministrò ai cani della nucleina e ne studiò il ricambio alloxurico; trovò nessun aumento del tasso dell'acido urico eliminato per effetto della nucleina, contrariamente a quanto, nello stesso anno, aveva verificato il Mach (13), somministrando ipoxantina agli uccelli.

Nel 1892 l'Horbaczewski, quegli che occupa il primo posto in questi studi, affermò di avere riscontrato un aumento reale e sensibilissimo di acido urico nelle urine per la somministrazione giornaliera di 5 a 10 gr. di nucleina. Tale osservazione attirò di nuovo l'attenzione degli studiosi. Nel 1894 il Gumlich (14) alimentava un cane con acido nucleinico e ritrovava risultati analoghi allo Stadthagen; nel 1895 il Weintrand (15) somministrava ad un uomo da un gramma e mezzo a due grammi di timo, per giorno, e riscontrava un aumento significante sia dell'acido urico sia delle basi alloxuriche.

L'Umber (16), il Mayer (17), il Kühnau (18) ripeterono le osservazioni, i primi due con il vettovagliamento con nucleina, il terzo in stati morbosi dove si ha una marcata iperleucocitosi e in cani nei quali aveva determinato la leucocitosi a mezzo di prodotti batterici, composti chimici ed estratti d'organi ricchi

di nucleina. L'aumento del corpo alloxurico riscontrato dall'Umber e dal Mayer non in tutti i casi ed in tutte le leucocitosi studiate fu accertato del Kühnau.

Arriviamo così a due importanti lavori sulla questione: l'uno tedesco, l'altro italiano. Autore del primo è il Lüthje (19), il quale, dopo aver passato in rassegna tutta la letteratura al riguardo, esponeva i propri risultati ottenuti.

Con l'alimentazione splenica non aveva potuto riscontrare in modo notevole alcuna essenziale variazione del corpo alloxurico, « contrariamente, scrive egli, a « quanto doveva aspettarsi, chè la milza, ricca di nucleina ugualmente come « il timo, avrebbe senza dubbio dovuto aumentare il valore dei corpi alloxurici « delle orine. »

Perciò egli credette poter risolvere le contraddizioni ammettendo che tutte le nucleine possano veramente trasformarsi in corpi alloxurici attraverso all'organismo; però, nella urina, si riscontrano come corpi alloxurici soltanto quelli che al momento del passaggio nel filtro renale erano già tali: tutti gli altri composti di passaggio si ossidano per diventare altro materiale azotato della urina, di modo che le ulteriori ossidazioni dei corpi alloxurici produrrebbero una certa limitazione di essi nelle urine. Come luogo di formazione dell'acido urico e dell'intero corpo alloxurico il Lüthje pose tutti i tessuti, poichè nessuno argomento resterebbe per monopolizzare il potere di formazione di tali corpi a speciali tessuti. Le vedute del Lüthje scossero la teoria dell' Horbaczewski e per il momento scemarono l'importanza a tutti i lavori già fatti sul ricambio alloxurico; senonchè la stessa conclusione da lui tratta doveva cadere di fronte alla più elementare critica. In condizioni normali, al filtro renale, sotto forma di corpi alloxurici, nell'unità di tempo arriva quel tantum di essi che normalmente si riscontra nell'unità di misura del sangue; ma se vi ha iperformazione alloxurica, la percentuale di corpi alloxurici che nella unità di tempo arriva al rene sarà maggiore e maggiore quindi ne sarà l'eliminazione.

Prive di ipotetiche asserzioni e basate su fondamenta veramente positive e sperimentali sono invece le osservazioni contenute nel secondo dei suddetti lavori, dovuti ai nostri Zagari e Pace (20).

Questi autori poterono direttamente ottenere dal timo, in vitro, mediante ossidazione con aria e sangue, notevole quantità di acido urico (gm. 1.88 su 1000 gm. di timo), ciò che non potè ottenersi dagli altri organi, rene, fegato, pancreas. Restava così chimicamente assodato che il timo è un organo in realtà contenente la sostanza madre dell'acido urico.

Somministrarono quindi timo o nucleina in sei individui normali, in due casi di leucemia ed in un nefritico, aggiungendo tali sostanze ad un vitto costante e seguendone il ricambio dell'acido urico.

Oltre l'acido urico contemporaneamente studiarono l'azoto totale, l'N alloxurico, l'N delle basi alloxuriche e l'N dell'urea.

L'alimentazione nucleinica non produsse sempre, come la teoria dell'Horbaczewski presupponeva una iperleucocitosi; mentre ad una leucocitosi non si associò spesso un aumento adeguato di acido urico, nonostante che anche questo

ne fosse rimasto sensibilmente aumentato sia negli individui sani, come negli ammalati (leucemici e nefritici).

Tuttavia l'aumento dell'acido urico o seguiva in maniera appena apprezzabile e con ritardo, o faceva difetto del tutto sia per il timo che per la nucleina.

Inoltre, Zagari e Pace, con alimentazione animale e vegetale, nel periodo digestivo, trovarono aumento di acido urico contemporaneamente ad aumento di leucociti; ma l'iperformazione urica non pareggiò mai l'iperleucocitosi. Conclusero perciò essi:

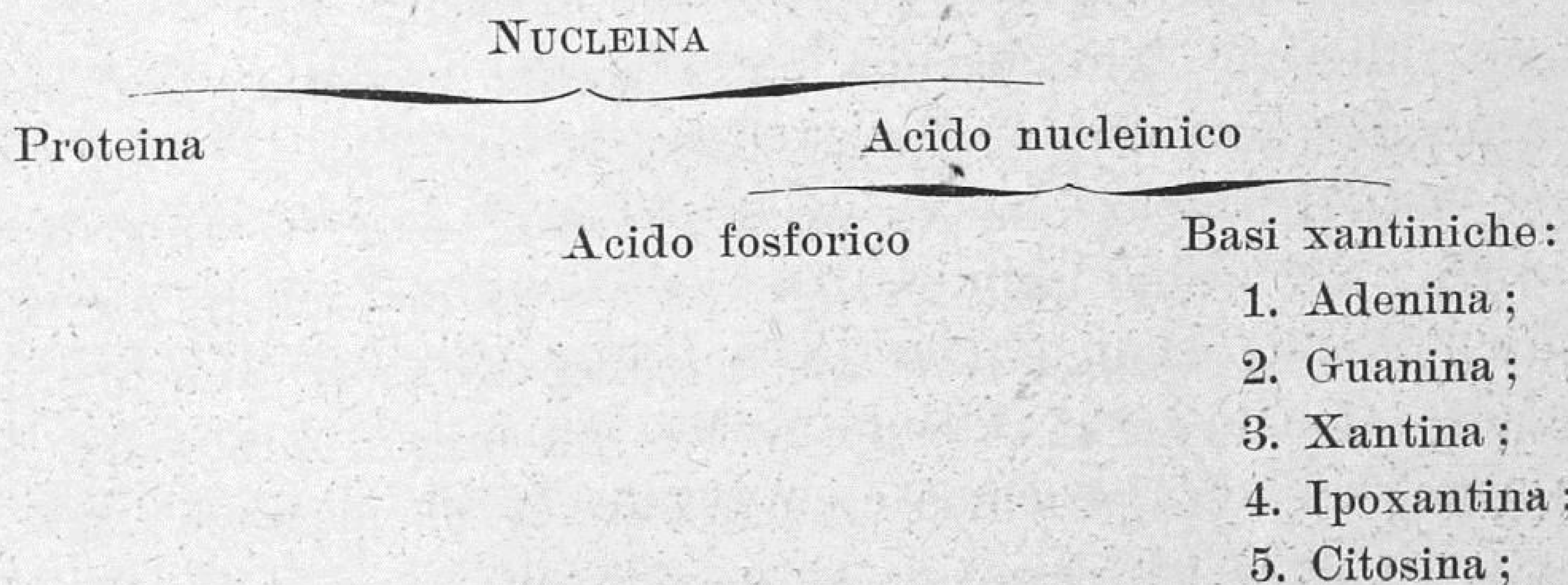
1. Non potersi ammettere un rapporto costante fra leucocitosi ed iperformazione urica;

1. La somministrazione della nucleina deve dare, il più delle volte, come prodotto regressivo, l'acido urico; ma verificarsi anche qualche raro caso dove ne resta aumentata la sola urea.

Simili conclusioni, confermate anche dalle mie modeste osservazioni (21) fatte nello stesso anno, erano già state prevedute da P. Jacob, nel 1894, in un lavoro eseguito in comune col Krüger, dal titolo: « Sull'acido urico, sulle basi xantiniche e sulla leucocitosi in un caso di leucemia trattato con estratti di organi. » In questo lavoro, i detti autori concludevano che le oscillazioni temporanee del parallelismo fra leucocitosi ed escrezione urica sono così frequenti e varie che è impossibile col solo mezzo dell'analisi della eliminazione del corpo alloxurico e della leucocitosi poter trarre nuove vedute sulla natura di quest'ultimo.

Perciò il medesimo Paul Jacob in una a Petter Bergell (29) ripresero nel 1898 questi studii; ma, viste le osservazioni mosse a Krüger e Wulf per il loro metodo di ricerca dell'azoto alloxurico (Ascoli); accettata per il momento la teoria dell'Horbaczewski, la quale ripone l'aumento dell'acido urico e delle basi alloxuriche in un aumentato disfacimento dei leucociti, sceglievano essi per il loro studio un altro punto di vista: l'eliminazione del fosforo.

La scomposizione della sostanza nucleinica se da una parte mena alle basi xantiniche, dall'altra parte conduce alla produzione di acido fosforico, come chiaramente dimostra il seguente diagramma:



Orbene, se per un aumentato disfacimento della sostanza nucleare si ha un aumento delle basi alloxuriche, a priori un tal aumento deve verificarsi anche a beneficio del fosforo eliminato con le stesse urine, tanto più che per i risultati

di Lilienfeld e Monti (23) il valore più alto di acido fosforico veniva fornito dalla nucleina estratta dai leucociti. Il Lilienfeld infatti aveva isolato dalle cellule del timo di bove, dai leucociti, dalle cellule spleniche e testicolari una sostanza chiamata perciò da lui leuconucleina (nucleoistone), la quale trattata con acido cloridrico diluito dava una nucleina tipica contenente il 4. 99 per cento di *Ph.*

P. Jacob und P. Bergell prepararono quindi un vettovagliamento con estratto di milza di vitello, tenendo pure conto, oltre che dell'acido fosforico, anche dell'azoto totale e dell'azoto alloxurico, come pure dell'influenza opoterapica. Studiarono preventivamente la quantità di estratto fornito da milze di diverso peso e dell'azoto e del fosforo da tale estratto forniti per ogni cmc.; trovarono:

a) il numero dei cmc. di estratto subisce delle grandi oscillazioni relative al peso delle milze.

In genere le milze meno pesanti, sino a gm. 230, vale a dire, le milze di giovani animali fornivano quantità di liquido le più disuguali fra loro che non le milze di peso maggiore (390 gm.);

b) le milze del peso di gm. 150 fino a 230 portavano generalmente valori costanti per l'azoto totale e per l'acido fosforico totale; le altre dai 118 ai 150 gm. e dai 230 ai 390 gm. portavano grandi differenze.

Tenendo conto di queste cognizioni, più precisi e verisimili poteano considerarsi i risultati ottenuti nelle loro esperienze, le quali si facevano su individui ammalati ed esclusivamente in femmine; i casi trattati furono tre di anemia secondaria, uno di anemia perniciosa ed uno di clorosi. Inoltre sperimentarono anche su cani sani, del peso di 15 kg. circa, e su una ragazza sana ventenne. Arrivarono alle conclusioni:

1. Nei sani, piccole quantità di nucleina tímica (300-500 gm. d'organo) non produrre alcun aumento nella diuresi; grandi quantità cagionare all'incontro una sensibile diuresi;

2. Negli ammalati la nucleina timica somministrata in piccole quantità addurre aumento nella diuresi;

3. L'estratto di milza, in piccole quantità (0. 15 — 0. 25) non portare nei sani alcun aumento nella diuresi; all'incontro generare tale aumento nelle anemie secondarie;

4. Per riguardo al rapporto fra NT' e P^2O^5 introdotti con la nucleina e NT' e P^2O^5 eliminati con le urine e la leucocitosi essi trovarono nei primi giorni una disuguaglianza fra introito ed esito; ma, in appresso, l'organismo tendeva a porsi in equilibrio. Inoltre, ad una diminuzione della quantità eliminata del P^2O^5 introdotto corrispondeva iperleucocitosi; mentre ad una esuberanza di esso corrispondeva ipoleucocitosi.

Paul Jacob e Petter Bergell pertanto con le loro esperienze tacitamente ammisero e confermarono un certo rapporto fra nucleina introdotta, leucocitosi e P^2O^5 eliminato; essi non tennero gran conto nè dell'acido urico nè dell'azoto ureico, di guisa che essi aprirono un orizzonte di nuove vedute per la ricerca

del ricambio nucleinico, ma non trassero alcuna conclusione sul rapporto fra nucleina ed acido urico, fra questo e la leucocitosi. Essi per la somministrazione nucleinica trovarono aumentata la diuresi, ma non constatarono se il solo fosforo o tutti i componenti dell'urina erano aumentati per il puro effetto dell'aumentata attività renale.

Confortarono invece decisamente l'origine nucleinica dell'acido urico le esperienze del De-Renzi e Reale (24), i quali, in seguito all'alimentazione nucleinica, trovarono aumento dell'acido urico eliminato, aumento confermato nell'anno successivo da C. Douglas (25) e da W. Spitzer.

Contemporaneamente il Minkowski (26), alimentava anch'egli dei cani con timo e nucleina timica: riscontrava nelle urine una sostanza che per ossidazione si può ottenere dalla adenina e che chiamò *acido urotimico;* sostanza da altri non ancora dimostrata.

Nel 1899 il Montuori (27) volle sperimentare la nucleina artificiale confrontandola nei suoi effetti nell'organismo con la nucleina naturale. Il Liebermann ammetteva che gli acidi nucleinici derivassero dalla combinazione dell'acido metafosforico con le proteine, di guisa che le basi alloxuriche, derivanti direttamente dai succhi organici, formerebbero con essi dei semplici miscugli. Tale opinione veniva pure carezzata dal Malfatti, basandosi sul modo di sintesi degli acidi nucleinici.

Tralasciando tutte le reazioni chimiche differenziali, quale è quella di non potersi ottenere in vitro dalle nucleine artificiali alcuna base xantinica, il Montuori alimentò alcuni cani con nucleina naturale ed altri con nucleina artificiale: in questi ultimi non trovò, al contrario che nei primi, alcun aumento del tasso d'acido urico. Per noi resta il fatto che anche il Montuori, dopo la somministrazione di nucleina naturale trovò un aumento nella eliminazione dell'acido urico.

Pure nel 1899 il dott. Carlyle Pope (28) (aus Cleveland) nella Clinica medica del prof. Kraus in Graz, mentre esaminava il rapporto fra eliminazione del corpo alloxurico e leucocitosi, in 5 casi di leucocitosi pneumonica ed in un caso di tifo, eseguiva delle autoesperienze con l'ingestione di 300 gr. di timo di vitello in sostituzione dei 300 gr. di carne di manzo che nel suo vitto costante nei giorni precedenti aveva presi. Potè osservare così, a mezzo del timo un graduale aumento nella eliminazione dell'acido urico e delle basi alloxuriche, tal da raggiungere le cifre che si possono ottenere patologicamente per il riassorbimento dell'essudato pneumonico, in presenza di una rilevante leucocitosi.

***

Nell'incertezza dei risultati è ben difficile trarre conclusioni decisive e positive. Innumerevoli ed alcune in vero ben ponderate ipotesi furono fatte; ma la continua, assidua e scrupolosa osservazione chimico-clinica, procurandoci talvolta delle non piccole sorprese, ci fa restar dubbiosi e diffidenti di qualsiasi conclusione tratta. E, se dubbia è ogni conclusione, ben più vana è l'opera di quegli autori, quali il Vaughan, il Chittenden, il Douglas, il Carpenter (29), che portano

come sussidio terapeutico le sostanze nucleiniche, la cui azione fisiologica è ancor discussa ed oscura.

Metodi di ricerca.

Le mie osservazioni basansi e sull'analisi chimica e sul reperto ematologico.

Gli individui assoggettati ad esperimento, per seguire l'esempio ed i consigli di P. Jacob e P. Bergell, furono donne, le quali volentieri si sommisero alla scrupolosa osservazione, attirate dalla speranza che il regime dietetico a cui venivano sottoposte e la nucleina somministrata dovessero essere due fattori indispensabili per la completa e duratura loro guarigione. Esaminai: tre casi di splenectomia in un periodo variamente distante dall'atto operativo, ma sempre a ferita completamente rimarginata; un caso di malaria cronica con enorme splenomegalia; un caso di morbo del Banti con notevole albuminuria.

Tutte le pazienti vennero dapprima sottoposte a vitto costante, quotidianamente pesato. Questo vitto risultava:

Pasta in brodo	gr.	150
Manzo	gr.	255
Uova (tuorlo e chiaro)	n.	2
Pane	gr.	300
Latte	gr.	250
Vino rosso	cc.	400

Dopo sei od otto giorni, a tal vitto si aggiungeva la nucleina Horbaczewski, quattro o sei grammi nella giornata, per la via digerente (nell'ostia). Alcune delle ammalate, nei primi due o tre giorni di tale somministrazione risentirono un aumento nel numero abituale delle defecazioni giornaliere (persin tre e quattro); successivamente la funzione intestinale ritornava normale e regolare. Mai si ebbero altri fenomeni degni di nota.

L'azoto totale fu determinato con l'usuale metodo Kjeldahl-Argutinski, adoperando l'acido rosolico per liquido indicatore e per liquido titolatore la soluzione $\frac{N}{10}$ di acido solforico, frequentissimamente preparata sulla guida dell'acido ossalico.

L'acido urico venne determinato col metodo Salkowski-Ludwig, tanto più che metà del precipitato ottenuto trattando l'urina prima con la soluzione ammoniacale di nitrato d'Ag e poi facendo agire sul filtrato l'H^2S, mi servì sempre per la determinazione delle basi xantiniche. Volli a questo modo seguire lo esempio dell'Ascoli, tenuto conto dei giusti appunti fatti al metodo originale di Krüger e Wulff, da me già adoperato nel mio primo lavoretto sulla « genesi e sede di formazione dell'acido urico ».

Perciò io trattavo, come l'Ascoli, 400 cc. di orina con la soluzione ammoniacale di $AgNO^3$ e la miscela magnesiaca; il precipitato così ottenuto, raccolto dal filtro, lo facevo attraversare dalla corrente di H^2S, e lo filtravo. La metà del

filtrato serviva per la determinazione dell'acido urico mediante acidificazione con HCl e lenta evaporazione; l'altra metà, neutralizzata, veniva sottoposta al metodo Krüger e Wulf. Eliminai così l'inconveniente di precipitare a mezzo della soluzione di $CuSO^4$ anche le proteosi, ed i valori così ottenuti non potranno essere tacciati di superare del 25-30 % i valori reali dell'azoto basico delle urine normali.

Abbracciando e seguendo l'esempio dell'Ascoli non intesi ripudiare e distruggere quanto, con somma fatica e pazienza, avevano osservato Zagari e Pace. Questi due scrupolosi osservatori, pur adoperando il metodo originale di Krüger e Wulf per le basi alloxuriche, misero a raffronto dei risultati ottenuti con un dato regime dapprima, e di poi con altro regime, sempre però col medesimo metodo analitico; di guisa che se il 25 o 30 per cento di differenza fra azoto basico trovato ed azoto basico reale esisteva nelle prime osservazioni, tale differenza si sarà mantenuta anche nelle seconde osservazioni, come fattore costante.

Se questa differenza superò tale percentuale, vale a dire, se nelle seconde osservazioni il valore dell'azoto basico ha aumentato più che non nelle prime esperienze, *a fortiori* un tale aumento dovevasi attribuire al regime al quale erano stati sottoposti i soggetti in esperimento. Se tale aumento poi non si verificava, dovevasi assolutamente concludere che il regime in esperimento poco o punto influiva sull'alimentazione dell'azoto basico.

L'azoto ureico fu da me determinato col metodo Moerner-Sjoegvist, il più esatto fra tutti quelli sino ad ora conosciuti. Consiste: a 5 cc. di urina esattamente misurati si aggiungono 5 cc. di una soluzione satura di $Ba\,Cl^2$ contenente il 5 per cento di $Ba\,(OH)^2$; al tutto s'aggiungono 100 cc. di un miscuglio formato da 2 terzi d'alcool a 96° ed un terzo di etere purissimo: il pallone bene tappato si lascia in riposo per 24 ore. Passate queste, si filtra, si lava il filtro ripetutamente con alcool ed etere nel rapporto anzidetto, e quindi dal filtrato si elimina l'alcool e l'etere con l'evaporazione a 55° C. Quando il liquido è ridotto al volume di 25 cc., vi si aggiunge H^2O distillata e magnesia usta e si continua la evaporazione finchè i vapori non sieno più alcalini. Ridotto così il liquido a pochi cc., lo si versa in un palloncino Kjeldahl e vi si determina l'N col metodo Kjeldahl-Argutivski.

Il fosforo, sotto forma di P^2O^5 venne determinato con la soluzione titolata di acetato d'ossido di uranio.

Nell'esame ematologico adoperai:

1. Per la cromometria il Bizzozero ed il Fleischl;

2. Per la numerazione dei corpuscoli rossi, il Thoma-Zeiss e la soluzione cloruro sodica al 3 per cento;

3. Per la conta dei leucociti, la stessa cameretta del Thoma-Zeiss e la soluzione acetica al terzo.

Mereu Chiara, d'anni 26, nativa di Iglesias, nubile, casalinga.
Niente di gentilizio.
L'ammalata non ricorda d'aver sofferto in tutta la sua vita altra malattia

all'infuori di febbri malariche, le quali, quasi annualmente, dai 16 anni in poi, la molestarono con accessi ripetentisi a vario intervallo, per lo spazio di 4 o 5 mesi di seguito, specie durante il periodo estivo-autunnale.

Furono sperimentati, senza risultato favorevole, tutti gli antimalarici.

Pertanto l'ammalata notava progressiva intumescenza e durezza dell'addome, con progressivo, marcato pallore del volto, indebolimento generale, dispnea ad ogni minimo sforzo, senso di continua compressione all'epigastrio.

La mestruazione, comparsa la prima volta sui 14 anni, si era mantenuta normale e regolare sino al 23° anno; in seguito si ebbero a volte menorragie susseguite, nei mesi successivi, da marcata scarsezza del flusso mestruo.

Viste infruttuose tutte le cure mediche tentate, e, d'altra parte, resosi molto penoso e per la mobilità e per il volume il tumore addominale, l'ammalata decise di ricorrere all'opera del chirurgo.

Si presentava: d'aspetto assai sofferente, volto pallidissimo, come pallidissime erano tutte le mucose visibili. Lo stato di nutrizione scadente; pannicolo adiposo piuttosto sviluppato.

Nè al collo, nè al torace (polmoni e cuore) alcuna nota morbosa.

L'addome marcatamente tumefatto. Tale tumefazione era più pronunciata nel Q. I. S. che non nel quadrante superiore omonimo, dove, d'altronde, si palpava un corpo duro, spostabile in tutti i sensi, che a partire da 2 cm. al disotto della arcata costale si inoltrava col suo polo inferiore nel cavo pelvico, donde poteva a sua volta essere cacciato in alto. Spesso, eseguendo questo movimento, si provocava il singhiozzo. Il bordo anteriore di tale corpo arrivava alla linea ombelicale longitudinale, il bordo posteriore non si poteva palpare, eccetto che in alto.

Il resto dell'addome meteorico. Fegato nei limiti normali. Il circolo intestinale si effettuava bene. Nella stazione eretta si notava pollachuria.

Il sangue presentava: d'emoglobina col Bizzozero 36.9, col Fleischl 37 *E;* di corpuscoli rossi 2,800,000; leucociti 6200.

Le urine si presentavano di colore giallo-chiaro; di reazione acida. Densità 1018-1021; quantità giornaliera da 800 a 1000 cc. Nè albumina, nè zucchero. Quantità di indacano normale; nessuna traccia di pigmenti biliari. Cloruri piuttosto abbondanti; solfati e carbonati approssimativamente normali. Urea da 23-25 gr. nella giornata.

Il giorno 21 del mese di marzo veniva praticata la splenectomia.

Il giorno 12 del mese di aprile, guarita completamente la ferita, veniva sottoposta ad esperimento.

Nel periodo di esperimento si somministrarono giornalmente 4 grammi di nucleina Horbaczewski, oltre al vitto costante.

(14)

M . . . C . . . (12 aprile) Peso del corpo Kg. 53.

TAV. I-*A*

Splenectomizzata il 21-3-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1900 aprile 12 .	920	1026	11.808	10.154	0.716	0.0459	1 : 49	1 : 262	1 : 5	1.001	1 : 22	62.5 - 66	6,000,000	11,600	1 : 517	37.2
» » 13 .	850	1027	7.448	6.405	0.62	0.0296	1 : 36	1 : 256	1 : 7	0.98	1 : 33					37 3
» » 14 .	1000	1026	11.76	10 11	0.775	0.0517	1 : 45	1 : 230	1 : 5	1.00	1 : 19					37.3
» » 15 .	1000	1025	12 05	10 36	0.714	0.0499	1 : 50	1 : 245	1 : 4	1.155	1 : 23	63.07 - 68	5,800,000	11,580	1 : 500	37.2
» » 16 .	940	1027	13.121	11.28	0.745	0.0512	1 : 52	1 : 257	1 : 4	1.064	1 : 20					37
» » 17 .	900	1027	12.941	11.12	0.705	0.0492	1 : 55	1 : 264	1 : 4	1.108	1 : 22					36.8
» » 18 .	900	1027	12.928	11.01	0.769	0.0497	1 : 50	1 : 263	1 : 5	1.2	1 : 24				—	36 7
» » 19 .	1000	1024	13.042	11 21	0.713	0.0502	1 : 55	1 : 260	1 : 4	1.09	1 : 21	62.72 - 68	5,850,000	11,500	1 : 508	37

TAV. I-*B*

M . . . C . . . Nucleina somministrata giornalmente gm. quattro. Splenectomizzata il 21-3-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P_2O_5 — gm.	Rapporto NBa-P_2O_5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1900 aprile 20 .	1030	1027	12. 69	10. 913	0.618	0. 059	1 : 61	1 : 211	1 : 3	1. 07	1 : 18					37. 1
» » 21 .	1150	10[illegible]1	14.11	12 15	0. 708	0. 061	1 : 59	1 : 231	1 : 3	1. 99	1 : 16					37
» » 22 .	1050	1025	14. 92	12. 344	0. 805	0. 063	1 : 55	1 : 236	1 : 4	1. 34	1 : 21	66. 07 - 70	5,760,000	11. 320	1 : 508	36. 8
» » 23 .	1270	1021	15. 112	12. 646	0. 808	0. 064	1 : 56	1 : 236	1 : 4	1. 5	1 : 23					36. 9
» » 24 .	1050	1025	15. 09	12. 336	0. 805	0. 063	1 : 57	1 : 239	1 : 4	1. 58	1 : 25					37. 2
» » 25 .	900	1028	15. 096	12. 271	0. 859	0. 065	1 : 52	1 : 232	1 : 4	1. 65	1 : 22	67. 92 - 72	5,600,000	11. 200	1 : 500	37. 3
» » 26 .	900	1029	15. 03	12. 303	0. 872	0. 065	1 : 51	1 : 231	1 : 4	1. 55	1 : 23					37 4
» » 27 .	850	1032	14. 99	12. 29	0. 869	0. 067	1 : 51	1 : 224	1 : 4	1. 48	1 : 22	70. 51 - 76	5,448,000	11 200	1 : 486	37. 2

(27 aprile) Peso del corpo Kg. 53. 300.

M... M... da Monastir, d'anni 24, nubile, contadina.

Niente di gentilizio

Nell'infanzia sofferse il morbillo e la varicella.

Fanciulla ancora dovette porsi a servizio. Quasi annualmente, sin dall'età di 7 anni andò soggetta a febbri malariche, che la molestavano per vari mesi di seguito, poi cessavano per ricomparire l'anno appresso. Ogni anno ne risentiva un indebolimento maggiore che non negli anni precedenti. Residuava una cagionevolezza di salute tale che arrivò un momento in cui le fu assolutamente impossibile attendere al suo lavoro. Mestruò la prima volta sui 15 anni: il flusso mestruo fu sempre scarso e sbiadito.

Sin da piccola andava notando durezza e tumefazione straordinaria dell'addome. Ciò sui primi anni non le riusciva tanto molesto; ma col succedersi degli accessi malarici, la durezza e la tumefazione crebbero talmente che l'ammalata risolse finalmente ricorrere all'opera del chirurgo, dopo aver sperimentati inutili tutti i mezzi medici.

Presentava: sviluppo scheletrico regolare; ventri carnosi marcatamente ipotrofici; pallore marcatissimo del volto. Sclere leggermente subitteriche. Inappetenza assoluta e senso di nausea continuo.

Polmoni sani. Al cuore nessun vizio organico. Addome assai tumefatto. La tumefazione è a spese specialmente dei due quadranti sinistri, dove si palpa un corpo duro, a superficie liscia, col bordò arrotondato ed irregolare, e che col suo polo inferiore arriva sino alla altezza della iliaca sinistra e col bordo anteriore sorpassa di ben 3 cm. la linea ombelicale longitudinale. In alto si immette sotto l'arcata costale. Il resto dell'addome è meteorizzato. Circolo intestinale: stipsi.

Viene accolta nella clinica chirurgica dove il 2 aprile 1901 le si pratica la splenectomia dal chiarissimo prof. Remedi Vittorio.

L'operazione e la successiva guarigione procedettero senza alcun incidente spiacevole.

Il 12 maggio successivo, quasi completamente cicatrizzata la ferita, l'operata veniva sottoposta ai miei esperimenti.

La nucleina somministrata fu di sei grammi per giorno. Questa non portò disturbo alcuno nelle funzioni del tubo digerente; solo nei primi due o tre giorni dalla somministrazione si verificarono, contrariamente all'abitudine dell'individuo, due o tre scariche alvine poltacee (Ved. Tav. II A e B).

TAV. II-*A*

M . . . M . . . (12 maggio) Peso del corpo Kg. 45. 300. Splenectomizzata il 2-4-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 maggio 12	750	1025	8.908	7. 19	0. 78	0. 081	1 : 34	1 : 109	1 : 3	0. 95	1 : 11	62.9 - 61	4,860,000	15. 600	1 : 311	37. 3
» » 13	750	1025	9. 455	7. 08	0. 81	0. 079	1 : 35	1 : 119	1 : 3	0. 97	1 : 12					36. 7
» » 14	700	1025	9. 367	6. 97	0. 759	0. 073	1 : 37	1 : 128	1 : 3	0. 75	1 : 10					37. 2
» » 15	650	1027	8. 895	6. 95	0 736	0. 076	1 : 36	1 : 117	1 : 3	0. 915	1 : 12	61. 7 - 61	5,000,000	15 350	1 : 325	37
» » 16	750	1026	9. 082	6. 77	0. 83	0. 077	1 : 33	1 : 115	1 : 3	0. 942	1 : 11					36 9
» » 17	700	1026	8. 99	7. 04	0. 736	0. 072	1 : 36	1 : 124	1 : 3	0. 918	1 : 12					36. 7
» » 18	730	1025	9. 09	7. 06	0. 729	0. 0735	1 : 37	1 : 124	1 : 3	0. 927	1 : 12					36. 8
» » 19	780	1026	9. 00	6. 34	0. 79	0. 08	1 : 34	1 : 112	1 : 3	0. 931	1 : 11	60 - 60	4,890,000	15. 500	1 : 315	36. 7

(18)

Tav. II-*B*

M . . . M . . . Nucleina somministrata giornalmente gm. sei. — Splenectomizzata il 2-4-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 maggio 20	800	1025	8.315	7.025	0.579	0.067	1 : 43	1 : 124	1 : 2	0.788	1 : 11					36.9
» » 21	650	1028	7.814	5.908	0.4	0.059	1 : 60	1 : 132	1 : 2	0.698	1 : 11					36.6
» » 22	725	1026	7.94	6.31	0.43	0.043	1 : 56	1 : 184	1 : 3	0.547	1 : 12	62 – 60	4,720,000	15.415	1 : 362	36.8
» » 23	840	1025	10.15	8.18	0.79	0.075	1 : 38	1 : 135	1 : 3	0.989	1 : 13					36.6
» » 24	800	1024	10.09	7.74	0.82	0.083	1 : 37	1 : 121	1 : 3	1.04	1 : 12					36 9
» » 25	825	1023	11.05	8 81	0.81	0.079	1 : 40	1 : 139	1 : 3	1.24	1 : 15					37
» » 26	890	1023	10.95	8.85	0.74	0.08	1 : 45	1 : 136	1 : 3	1.31	1 : 16					37
» » 27	800	1024	10.92	8.62	0.84	0.078	1 : 39	1 : 140	1 : 3	1.08	1 : 13	61.9 – 61	4,932,000	15.500	1 : 318	37.4

(27 maggio) Peso del corpo Kg. 43.

L... R.... fu Sebastiano, da Barumini, d'anni 19, nubile, casalinga.

Il gentilizio non registra alcuna malattia ereditaria.

L'inferma esclude d'aver nell'infanzia sofferto alcuno dei morbi esantematici proprî di tale età; accerta invece d'essere andata soggetta sin dalla prima fanciullezza a febbri malariche, sopravvenienti con accessi di varia durata ed a diverso intervallo. Sui 15 anni fu colpita da pneumonite destra, guarita completamente dopo più settimane di letto. Due anni dopo ebbe un ascesso in corrispondenza della cresta iliaca sinistra: fu spaccato e medicato antisetticamente. Residua la cicatrice.

La mestruazione comparve la prima volta sui 13 anni; si è mantenuta sempre regolare per data, qualità e quantità del flusso mestruale.

Col succedersi degli accessi malarici l'inferma sin dai 10-12 anni, notava che quel senso di nodo all'epigastrio, che per lo dianzi sopravveniva e scompariva con l'accesso malarico, allora perdurava anche dopo l'accesso febbrile, lasciandole permanentemente indefinibile nausea. Contemporaneamente notava una progressiva tumefazione dell'ipocondrio sinistro, dove, sulle prime, anche la più lieve pressione determinava dolore. In seguito tale addolorabilità diminuì e quasi scomparve; ma la tumefazione e la durezza dell'ipocondrio sinistro crebbero talmente da interessare anche il quadrante inferiore omonimo. Gli accessi febbrili, sebbene a lunghi intervalli, sempre, di tratto in tratto ricomparivano.

Il 1° dicembre 1900 fu ricoverata nella clinica chirurgica.

Presentava: nessuna deformazione scheletrica; discreto sviluppo della muscolatura; abbondante pannicolo adiposo. Il colorito della pelle era bianco; sul volto si disegnava in modo spiccato la maschera facciale delle gravide. Mucose visibili pallidissime; lingua umida, leggermente patinosa. Ai sensi specifici niente d'anormale.

Esame degli organi toracici negativo.

La metà inferiore del torace sinistro, posteriormente e lateralmente si presentava più convessa che non la destra corrispondente.

Cuore. — Itto diffuso; fremito sistolico; aumento del diametro trasversale; soffio sistolico al focolaio mitralico. Addome tumefatto, specie a sinistra, dove si palpava la milza assai voluminosa e dura, a superficie liscia e margine arrotondati, spostabile. Approssimativamente la si giudicò lunga dai 15-18 cm. e larga 8-10 cm.

Il fegato era leggermente ingrossato, ma non duro nè dolente. Leggiera gastroptosi; circolo intestinale irregolare. L'inferma aveva tre o quattro scariche alvine al giorno, poltacee ed accompagnantisi quasi sempre a dolori.

Esame delle orine. — Di colore giallo-pallido, di reazione acida; densità 1018; quantità giornaliera 1000-1100 cc. Nè albumina, nè zucchero; aumento nel quantitativo di indaco; presenza di pigmenti biliari. Acido solforico totale aumentato; fosfati e cloruri normali; urea gr. 17 $^{0}/_{00}$.

Sangue. — Emoglobina (Fleischl) *E* 72; corpuscoli rossi 3 200 000; leucociti 8 800

Il 10 gennaio 1901, dopo cura preparatoria, dal prof. Remedi venne praticata la splenectomia

L'11 successivo l'ammalata presentava spiccato pallore, eruttazioni, vomito, dolori acuti e continui all'addome; polso piccolissimo, comprimibile, ineguale; dispnea. Temperatura 38 3; polsi 120; respiri 32

Il sensorio era libero ad intervalli; gli occhi erano affossati; la lingua umida e leggermente patinosa; i toni del cuore oscuri. Si medicò la ferita dello addome; niente di straordinario in essa: si rilevò enorme meteorismo. Addolorabilità alla pressione nella regione renale.

Le urine ricchissime di fosfato, presentavano tracce di glucosio.

Si fecero dei clisteri di glicerina ed acqua.

Si praticò pure l'ipodermoclisi.

Il giorno 12 i detti sintomi erano appena migliorati.

Si praticarono gli stessi medicamenti.

Il 13 il miglioramento era di molto marcato. Si persistette negli stessi rimedi, ed il 25 dello stesso mese l'operata potè dirsi fuor di pericolo.

Dopo un altro mese lasciava la clinica con la ferita completamente cicatrizzata, e nel mese di maggio successivo veniva richiamata nella clinica medica al solo scopo di sottoporla alla ingestione della nucleina.

Questa fu di sei grammi al giorno.

Solo al terzo giorno potè notarsi un aumento della peristalsi intestinale. (Vedi Tav. III A B).

TAV. III-*A*

L . . . R . . . (27 maggio) Peso del corpo Kg. 47. Splenectomizzata il 10-1-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 maggio 27	1400	1016	9. 982	8. 23	0. 72	0. 073	1 : 41	1 : 136	1 : 3	1. 05	1 : 14	57. 8 - 57	5,200,000	16. 000	1 : 325	36. 7
» » 28	1500	1015	10. 97	8. 21	0. 725	0. 096	1 : 45	1 : 114	1 : 2	1. 2	1 : 13					37
» » 29	2170	1014	16. 2176	13. 97	0. 96	0. 1	1 : 50	1 : 162	1 : 3	1. 519	1 : 15					36. 6
» » 30	1250	1021	10. 587	7. 775	0. 715	0. 093	1 : 44	1 : 113	1 : 2	1. 125	1 : 12					36. 7
» » 31	1250	1021	11. 508	8. 95	0. 7	0. 087	1 : 57	1 : 120	1 : 2	1. 08	1 : 12	56. 1 - 55	5,540,000	16. 800	1 : 329	36. 9
1901 giugno 1	1200	1023	11. 51	8. 18	0. 734	0. 09	1 : 47	1 : 127	1 : 2	1. 23	1 : 13					37
» » 2	1350	1020	11. 602	8. 82	0. 741	0. 089	1 : 47	1 : 130	1 : 2	1. 34	1 : 15					36
» » 3	1300	1020	11. 07	8. 614	0. 78	0. 092	1 : 42	1 : 120	1 : 2	1. 13	1 : 12	56. 7 - 56	5,300,000	16. 300	1 : 325	36. 9

(22)

TAV. III-*B*

L . . . R . . . Nucleina somministrata giornalmente gm. sei. Splenectomizzata il 10-1-901.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 giugno 4	1350	1018	11. 151	9. 18	0. 988	0 099	1 : 34	1 : 112	1 : 3	1. 215	1 : 12					37. 3
» » 5	1250	1023	11. 987	9. 32	0. 952	0. 096	1 : 37	1 : 124	1 : 3	1. 25	1 : 13					36. 8
» » 6	800	1018	7. 816	5. 12	0. 412	0. 036	1 : 54	1 : 217	1 : 3	0. 704	1 : 19	57. 8 – 57	5,420,000	15. 600	1 : 347	37. 1
» » 7	1120	1028	12. 77	9. 98	0. 97	0. 1	1 : 39	1 : 127	1 : 3	1. 46	1 : 14					36. 9
» » 8	1350	1023	12 987	10. 93	0. 98	0. 11	1 : 40	1 : 118	1 : 2	1. 46	1 : 13					37
» » 9	700	1029	12. 27	10. 17	1. 01	0. 093	1 : 37	1 : 132	1 : 3	1. 485	1 : 15	58 – 57	5,300,000	13. 800	1 : 384	36. 3
» » 10	1200	1025	12. 56	9. 71	0. 96	0. 099	1 : 36	1 : 126	1 : 3	1. 45	1 : 14					37. 3
» » 11	1100	1025	12. 64	9. 96	0. 949	0. 13	1 : 40	1 : 97	1 : 2	1. 47	1 : 11	57. 9 – 57	5,240,000	12. 200	1 : 429	36. 8

N. B. Il 6 giugno ebbe tre scariche diarroiche abbondanti.

(11 giugno) Peso del corpo Kg. 47. 500

U...... P......, di Angelo, nativa di Assemini, di anni 23, nubile, contadina.

Niente di gentilizio.

Nell'infanzia non si ebbero i morbi esantematici proprii a tale età. L'inferma fu sempre soggetta, specie nella stagione estivo-autunnale, a febbri malariche, le quali, nel 1894 durarono tutto l'anno sino a tutta la stagione autunnale del 1895. Causarono un rigonfiamento nel quadrante superiore sinistro addominale, con addolorabilità in esso e nausea costante nell'ammalata. Ricorse al sanguisuggio locale, ciò che all'inferma sembrò portare peggioramento. La tumefazione pertanto andò annualmente, col sopravvenire degli accessi malarici, crescendo sì da invadere anche il quadrante inferiore sinistro e cagionando ognor più dolore. Inoltre, pallore, stanchezza generale, dispnea facile ad ogni minimo sforzo andarono impossessandosi dell'inferma, talchè, riconosciute inutili tutte le cure mediche, l'ammalata decise ricorrere all'opera del chirurgo.

Non era ancora mai stata mestruata.

Lo sviluppo scheletrico era regolare; i ventri carnosi piuttosto ipotrofici; lo stato di nutrizione scadente; il pannicolo adiposo scarsissimo. Mucose visibili pallidissime; sclere subitteriche; lingua umida, leggermente patinosa, arrossata ed erosa ai bordi, ove leggiere si conservavano le impressioni dentarie. Sistema gangliare normale. Sensi specifici normali, tranne che marcata iperosmia e disgusto per qualsiasi odore. Inappetenza assoluta; senso di nausea continuo.

Collo e organi endotoracici: niente d'anormale.

La base dell'emicirconferenza toracica sinistra era più convessa che non la opposta: gli spazii intercostali vi erano più dilatati; l'escursione respiratoria più limitata.

Cuore. — Area aumentata trasversalmente; soffio dolce al primo tempo in tutti i focolai.

Addome enormemente tumefatto. La intumescenza era più pronunciata nei due quadranti sinistri, dove alla palpazione si notava un corpo duro, fisso, a superficie liscia, che, col polo superiore si immetteva sotto l'arcata costale, e coll'inferiore si affondava nel cavo pelvico; il margine anteriore di esso sorpassava di ben 4 cm. la linea ombelicale longitudinale. Posteriormente l'ottusità si confondeva con quella della massa muscolare.

I due quadranti addominali di destra erano meteorizzati.

Il fegato sorpassava di 4 dita trasverse l'arcata costale; era un po' più duro del normale, ma a superficie liscia. Circolo intestinale regolare; colorito delle feci normale.

Le orine, di color giallo-aranciato carico, si intorbidivano rapidamente raffreddandosi. Reazione acida; densità 1018-1023. Giornalmente 900-1200 cmc. Di anormale presentavano: traccie di pigmenti biliari, aumento dell'indacano e del pigmento urobilinico. Urea 26-28 gm. nella giornata.

L'inferma veniva dichiarata inoperabile per forti aderenze spleniche col peritoneo parietale e diaframmatico.

Si sottopose quindi all'esperimento con la nucleina; di questa se ne diedero 6 gm. per giorno.

Anche nella U...., nei primi 3 o 4 giorni, si notò un aumento della peristalsi intestinale per effetto della nucleina.

(Vedi tav. IV, *A* e *B*).

Tav. IV-*A*

U . . . P . . . (11 maggio) Peso del corpo Kg. 54. Splenomegalia malarica. (*)

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 maggio 11	900	1018	14. 784	12. 43	0. 87	0. 063	1 : 50	1 : 234	1 : 4	0. 96	1 : 15	40. 13 – 40	3,200,000	7000	1 : 457	36. 7
» » 12	850	1025	14. 924	13. 56	0. 92	0. 0631	1 : 49	1 : 236	1 : 4	0. 98	1 : 15					36. 6
» » 13	1300	1021	14. 91	12. 39	0. 9	0. 0603	1 : 49	1 : 248	1 : 5	1. 43	1 : 23					36. 7
» » 14	1250	1021	14. 012	11. 98	1 31	0. 065	1 : 32	1 : 215	1 : 6	1. 375	1 : 21	40. 4 - 40	3,220,000	7100	1 : 453	36. 9
» » 15	1150	1023	14. 15	11. 87	0. 989	0. 061	1 : 43	1 : 232	1 : 5	1. 32	1 : 21					36. 9
» » 16	1200	1023	14 64	12. 33	0. 972	0. 064	1 : 42	1 : 228	1 : 5	1. 38	1 : 21					36. 7

(*) Inoperabile per aderenze spleniche al peritoneo diafragmatico.

Tav. IV-*B*

U . . . P . . . Nucleina somministrata giornalmente gm. sei. Splenomegalia malarica inoperabile.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 maggio 17	1150	1023	14. 96	12 36	0 928	0. 063	1 : 48	1 : 237	1 : 4	1 46	1 : 23	40. 7 - 40	3,248,000	6800	1 : 477	36. 7
» » 18	1050	1025	15 00	12. 94	0. 98	0. 09	1 : 46	1 : 166	1 : 3	1. 44	1 : 16					36 7
» » 19	950	1023	12. 06	10. 44	0. 69	0 052	1 : 56	1 : 231	1 : 4	0. 89	1 : 17					36. 8
» » 20	1000	1025	14. 68	12. 61	1 05	0 1	1 : 47	1 : 146	1 : 3	1 47	1 : 14	38. 18 - 38	3,300,000	7400	1 : 445	36. 8
» » 21	1050	1025	15. 63	13. 59	1. 03	0. 12	1 : 45	1 : 130	1 : 2	1. 44	1 : 12					36 7
» » 22	1020	1025	15. 28	12. 75	1. 08	0. 102	1 : 42	1 : 149	1 : 3	1 64	1 : 16					37. 6
» » 23	980	1027	15. 42	12. 37	1 07	0. 12	1 : 44	1 : 128	1 : 2	1. 56	1 : 13					37. 1
» » 24	1050	1026	15 06	12. 34	1. 06	0. 09	1 : 43	1 : 167	1 : 3	1 39	1 : 15	39 7 - 38	3,330,000	7400	1 : 450	37. 1

(24 maggio) Peso del corpo Kg. 54. 200.

M...... V......, di Salvatore, nativa di Nurri, d'anni 19, nubile, domestica.

Niente di gentilizio.

Nell'infanzia non sofferse alcuno dei morbi proprii all'età; al contrario era quasi sempre sofferente di febbri malariche, ed all'infuori di queste non ricorda di aver avuto in sua vita mai altra malattia degna di menzione.

Stretta dal bisogno sin dai 7 anni posesi a servizio.

A 15 anni comparve la mestruazione, la quale durò regolare e normale per pochi mesi, Alla scomparsa di essa si andò ben presto associando una graduale progressiva tumefazione dei due quadranti sinistri dell'addome. Contemporaneamente l'inferma notava dimagramento, pallore, fiacchezza, stanchezza generale, vertigini, dispnea ad ogni minimo sforzo. Infruttuosamente ricorse a varii rimedi.

Ultimamente si manifestava diarrea profusissima e sanguinolenta, che nessun rimedio riusciva a sedare.

Ricorse perciò l'inferma alla nostra clinica il 26 marzo 1901.

Si presentava:

Di sviluppo scheletrico regolare; muscolatura ipotrofica; pannicolo adiposo nullo; stato di nutrizione scadentissimo; aspetto assai sofferente. Pelle piuttosto scura e desquamante; la pelle del volto era coperta da lentiggini fitte, intensamente colorate; le palpebre superiori edematose, gli occhi affossati, la fronte profondamente solcata: un vero volto senile, assai patito.

Mucose visibili pallidissime; lingua coperta da una leggiera patina bianca, arrossata ed erosa ai bordi.

Sclerotica leggermente subitterica.

Al collo niente di anormale.

L'emicirconferenza toracica sinistra, verso la sua base, presentava una convessità maggiore che non la destra: gli spazii intercostali vi erano più ampii; ed i movimenti respiratorii più limitati. Ritmo respiratorio alquanto frequente, ma regolare, tipo di respiro toracico superiore.

Ai polmoni niente di anormale, se si eccettuavano dei rantolini inspiratori alla base del polmone sinistro.

Cuore: itto diffuso; fremito presistolico; aumentato il diametro trasverso dell'area cardiaca; rumore al primo tempo nel focolaio mitralico; rumore pericardico.

Addome assai tumefatto; ottuso completamente nella metà sinistra; meteorico a destra. La palpazione e la percussione identificavano la milza assai tumefatta e dura. che col suo polo inferiore penetrava nel cavo pelvico e col suo margine anteriore toccava la linea ombelicale longitudinale; non era spostabile; leggermente dolente alla pressione; la superficie ne era levigata. Soffio splenico; non versamento ascitico. Il fegato sorpassava di 4 dita l'arcata costale: aveva il bordo arrotondato; era duro e dolente alla pressione. Diarrea sanguinolenta.

Emoglobina. Bizzozero 49. 9; Fleischl 48-E; corpuscoli rossi 3,240,000; leucociti 6850; normoblasti; megaloblasti.

Orine giallo aranciate; di reazione acida; densità 1027. Quantità media giornaliera 600 700 cmc. Presenza di albumina (2 per cento), indacano e pigmento urobilinico aumentati; presenza pigmenti biliari.

Nucleina somministrata gm. 4 per giorno. Nei primi giorni della somministrazione il disturbo intestinale fu d'assai aumentato.

(Vedi tav. V, *A* e *B*).

TAV. V-*A*

M . . . V . . . (10 aprile) Peso del corpo Kg. 43.200. Splenomegalia malarica — Nefrite interstiziale.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 aprile 10 .	1250	1012	9. 275	7. 97	0. 68	0. 042	1 : 41	1 : 220	1 : 5	0. 625	1 : 14	39 - 38	3,300,000	6600	1 : 500	36. 7
» » 11 .	1100	1014	10. 903	8. 81	0. 63	0. 039	1 : 52	1 : 279	1 : 5	0. 88	1 : 22					37 2
» » 12 .	1150	1016	9. 245	7. 94	0. 56	0. 033	1 : 49	1 : 280	1 : 5	0. 82	1 : 24					36 8
» » 13 .	1050	1009	9. 197	7. 69	0. 59	0. 039	1 : 46	1 : 238	1 : 5	0. 92	1 : 23					36. 9
» » 14 .	1100	1011	10. 11	7. 61	0. 68	0. 04	1 : 44	1 : 252	1 : 5	0. 79	1 : 19					36. 7
» » 15 .	1120	1014	9. 907	8. 11	0. 66	0. 036	1 : 45	1 : 275	1 : 6	0. 87	1 : 24	44 - 42	3,740,000	6500	1 : 575	36. 8

(28)

TAV. V-*B*

M . . . V . . . Nucleina somministrata giornalmente gm. quattro. Splenomegalia malarica — Nefrite interstiziale.

DATA	Quantità giornaliera delle orine — cmc.	Densità — Heller	NT — gm.	N Ureico — gm.	Acido Urico — gm.	NBa — gm.	Rapporto N Urico-NT	Rapporto NBa-NT	Rapporto NBa-N Urico	P^2O^5 — gm.	Rapporto NBa-P^2O^5	Emoglobina — Bizz. Fleischl — gm. E	Eritrociti	Leucociti	Rapporto leucociti, eritrociti	Temperatura massima giornaliera — centigr.
1901 aprile 16 .	1000	1014	7. 704	6. 15	0. 48	0. 044	1 : 48	1 : 175	1 : 3	0. 92	1 : 20					36. 8
» » 17 .	750	1012	6. 708	5. 95	0. 42	0. 032	1 : 47	1 : 209	1 : 3	0. 64	1 : 20					36. 8
» » 18 .	720	1011	6. 32	5. 9	0. 59	0. 034	1 : 32	1 : 185	1 : 5	0. 66	1 : 19	36 – 36	3,250,000	6300	1 : 515	36. 6
» » 19 .	700	1014	6. 89	6. 07	0. 43	0. 036	1 : 47	1 : 191	1 : 4	0. 73	1 : 20					36. 8
» » 20 .	1000	1014	9. 07	7. 92	0. 6	0. 045	1 : 45	1 : 201	1 : 4	0. 8	1 : 17					36 8
» » 21 .	1020	1014	9. 14	7. 94	0. 56	0. 041	1 : 49	1 : 223	1 : 4	1. 344	1 : 32	37 – 36	3,300,000	6250	1 : 528	36. 8

(21 aprile) Peso del corpo Kg. 43.

L'esame delle tavole più su riportate, anzichè a conclusioni d'indole generale, invita alla semplice discussione di ciascuna di esse.

Nell'operata M. C., la somministrazione di soli 4 grammi di nucleina per giorno, portò un lieve aumento nella quantità giornaliera delle orine, dell'azoto totale e dell'urea.

Il tasso dell'acido urico, che già prima dell'esperimento raggiungeva il *maximum* della media normale, dopo la nucleina, sorpassò pure tale valore; il medesimo fatto si è verificato per l'azoto basico. Il fosforo totale restò anch'esso aumentato per effetto della nucleina.

Il valore emoglobinico non mutò per niente; l'iperglobulia e l'iperleucocitosi che quasi costantemente si verificano negli splenectomizzati, nella M. non risentirono ancor esse alcuna variazione dalla ingestione della nucleina; anzi il quantitativo di leucociti accennava, negli ultimi giorni, ad una leggera diminuzione.

Nella M. si notò, per effetto della nucleina, nessun aumento nella diuresi; l'azoto totale, l'urea e l'acido urico aumentarono; l'azoto delle basi non mutò; aumentò invece il $P^2 O^5$.

Il tasso emoglobinico restò inalterato; come inalterate restarono l'iperglobulia e l'iperleucocitosi notate prima della somministrazione della nucleina.

Nell'operata L. R. si ebbe: nessun aumento della diuresi; leggiero aumento dell'azoto totale; valore dell'urea immutato; sensibile aumento dell'acido urico, dell'azoto basico e del fosforo totale sebbene lievemente.

Tasso emoglobinico invariato; l'iperglobulia e l'iperleucocitosi relativa non subirono nessuna modificazione; anzi lieve diminuzione del numero dei leucociti.

Nell'U. P. si notò, per la nucleina, nessun aumento della diuresi; aumento leggiero dell'acido urico, dell'azoto basico e dell'azoto totale; l'urea restò invariata e così il $P^2 O^5$. Emoglobina invariata, anzi diminuita; eritrociti immutati; lievissimo aumento dei leucociti.

I dati che si riferiscono alla V. M. non permettono di trarre alcuna conclusione attendibile, giacchè, per la somministrazione nucleinica, il circolo intestinale, già alterato dapprima, restò profondamente e per tutto il tempo dell'esperimento disturbato.

***

Pertanto, in tesi generale, possiamo dire che nelle tre splenectomizzate, la somministrazione giornaliera di 4-6 gr. di nucleina Horbaczewski, conformemente alle osservazioni dell'Horbaczewski stesso, di Umber, Mayer, Zagari e Pace, ecc., portò un reale aumento nell'eliminazione dell'acido urico e delle basi alloxuriche. Anche l'azoto ureico restò più o meno sensibilmente aumentato. Questo fatto venne già segnalato dai nostri Zagari e Pace, i quali, in un caso, invece di vedere aumentato il corpo alloxurico, riscontrarono l'aumento del solo azoto ureico.

Nelle tre splenectomizzate io invece ho verificato costantemente l'aumento

dell'azoto ureico, e forse, questo, è rimasto dalla somministrazione nucleinica più influenzato, che non l'acido urico e le basi alloxuriche.

Anche il fosforo totale restò aumentato, ed in questo le mie osservazioni combinano con quelle di Jacob e Bergell. Non ho io potuto notare alcun aumento della diuresi, come accertarono questi due autori, nelle anemiche.

La causa di questa divergenza di riscontri può facilmente essere indagata: di certo si ha da ricercarla nella differenza dei diversi individui esaminati.

Jacob e Bergell di fatto esaminarono degli individui anemici o convalescenti di malattie acute, dove la diuresi, a volte, progressivamente e sensibilmente aumenta anche per l'ingestione di una sostanza medicamentosa di nessuna azione diuretica nei sani.

D'altra parte gli stessi Jacob e Bergell già avevano confermato nel medesimo loro lavoro che nella ragazza sana, ventenne, da loro esperimentata, non avevano potuto esperimentare l'aumento di diuresi e concludevano che questa nei sani non resta affatto aumentata per la somministrazione della nucleina.

Invece che nell'apparato uro-poietico, in tutti i soggetti esperimentati io trovai una certa turba nel circolo intestinale, durante i primi tre o quattro giorni della somministrazione nucleinica. Le scariche alvine andarono sino a tre e quattro al giorno; le feci restavano poltacee e conservavano il colorito normale. Nessun dolore addominale.

Dopo il terzo o quarto giorno il circolo intestinale ritornava alla norma di prima. È anche da notarsi che, in quasi tutte le splenectomizzate e nella U. prima della nucleina si aveva piuttosto stittichezza.

A che è dovuto questo fatto? La nucleina agirebbe da leggiero purgante, eccitando soltanto i movimenti peristaltici degli intestini, o turberebbe la digestione intestinale?

Questa seconda ipotesi pare la più probabile.

Nelle prime quattro inferme infatti si ebbe un ritorno allo stato primitivo allorquando gli intestini si abituarono, direi quasi, alla qualità dell'alimento; non così fu nella M., nella quale gli intestini allora allora rimessisi da una profusissima diarrea muco-sanguinolenta, facilmente e più a lungo restarono di sturbati. Di fatto, solo alla sesta giornata, con soli quattro grammi di nucleina per giorno, potè aversi una sola scarica alvina.

Circa i reperti ematologici, anch'io ho potuto sorprendere nell'U. P. un lieve aumento del contenuto leucocitico, nelle altre ammalate invece non riscontrato. Questo fatto forse è da attribuirsi alla quantità di nucleina da me giornalmente somministrata. Lo stesso Horbaczewski infatti faceva notare che solo dopo una dose giornaliera di almeno 10 grammi di nucleina potevasi notare un aumento nella leucocitosi.

Pertanto, mentre ancora si cerca di indagare, confermare o distruggere la teoria dell' Horbaczewski sull'origine dell'acido urico nell'organismo umano e quindi sull'origine della gotta, altri studi preparano nuovi orizzonti circa il modo di formazione dei depositi uratici. Già lo Zoja studiò il rapporto fra acido urico e poliartrite reumatica acuta: dal liquido endo-articolare, amicrobico, egli

potè avere la deposizione dei cristalli urici; mentre nel sangue e nelle urine l'acido urico non era un gran che aumentato.

Questa osservazione, unica nel genere, già ammette altro meccanismo di formazione dei tipi e delle artriti gottose, indipendentemente da quella che già fu chiamata uricemia o diatesi urica: la produzione dell'acido urico nelle articolazioni riconoscerebbe l'origine sua in una speciale infiammazione locale.

Così ben si vede quanto lungi ancor si sia da una conclusione vera, che soddisfi a tutte le disparità d'osservazioni, che metta le basi veramente solide, non di una teoria o di una ipotesi, ma di una cognizione inoppugnabile sulla genesi della gotta.

BIBLIOGRAFIA.

1. Horbaczewski (1891). Monatshefte f. Chemie, Bd. XII.
2. Idem (1893). Archiv f. Anat. und Physiolog. 101.
3. Goldscheider e P. Jacob (1894). *Ueber die Variationen der Leukocytose.* Zeitsch. f. klin. Medicin, Bd. XXV.
4. D. Paul Friedreich Richter (1896). *Zur Frage des Eiweisszerfalles nach Schilddrüsenfütterung.* Centralblatt für inn. Medicin, N. 3.
5. Wels (1896). *Leucocytosis and immunity with a critical analysis of the theory of nucleintherapy* New-York Med. News.
6. Chrzonczewscki (1866). *Ueber den Ursprung der Lymphgefässe.* Virchow's Archiv. Bd. XXXV.
7. Pawlinoff (1873). *Die Bildungstätte der Harnsäure in Organismus.* Centralblatt für die Medic. Wissensch. N. 16.

— Idem (1875). Virchow's Archiv. Bd. LXII.

8. V. Schroeder (1880). *Ueber die Bildungsstätte der Harnsäure in Organismus.* Du-Bois-Raymond's Archiv. Bd. Supp.
9. Colasanti G. (1891). *Ricerche sperimentali nella formazione dell'acido urico* (Roma).
10. Nicolaier und Ebstein (1896). *Ueber di Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren.* Virchow's Archiv. Bd. 143.
11. Lickhatscheff (1896). *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen,* etc. Ziegler's Beiträge. Bd. 20.
12. Stadthagen (1887). Virchow's Archiv. Bd. 109.
13. Mach (1887). Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, Bd. 23.
14. Gumlick (1894). *Ueber die Aufnahme der Nucleïn in den thierischen Organismus.* Zeitschrift für physiologische Chemie.
15. Weintraud (1895). *Ueber den Einfluss der Nucleïn der Nahrung auf die Harnsäurebildung.* Berliner klinische Wochenschrift.
16. Umber (1896). *Ueber den Einfluss nucleïnhältiger Nahrung auf die Harnsäurebildung.* Zeitschrift für klinische Medicin. Hf. 1-2.
17. Mayer (1896). *Ueber den Einfluss von Nucleïn und Thyroidenfütterung auf die Harnsäureausscheidung.* Deutsche Medicin. Wochenschrift, 12.
18. W. Kühnau (1896). *Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhältniss der Harnsäureausscheidung zur Leucocytose.* Zeitschrift für klin. Medic. Bd. XXVIII.

— Idem (1896). *Weitere Mitteilung,* etc. ebenda XXXII.

19. Lüthje (1897). *Beiträge zur Kenntniss der Alloxurkörperausscheidung.* Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. 31.
20. Zagari e Pace (1897). *Genesi dell'acido urico e la gotta in riguardo alla patogenesi ed all'indirizzo terapeutico.* Napoli, stab. tip. R. Pesole.

21. MELIS-SCHIRRU B. (1899). *Genesi e sede di formazione dell'acido urico.* Policlinico, volume VI, M.
22. P. JACOB und P. BERGELL (1898). *Ueber den Einfluss nucleïnhaltiger Nahrung auf Blut und Stoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung des Phosphorsäurestoffwechsels.* Zeitschrift für klinische Medicin, Hf. 1-2.
23. LILIENFELD und MONTI (1892). *Ueber die mikrochemische Localisation des Phosphors.* Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 17.
24. DE-RENZI e REALE (1897). *Ricerche chimico-cliniche sul ricambio della nucleina con particolare riguardo,* etc. Rivista clinica e terapeutica, N. 7.
25. DOUGLAS C. (1898). *Nucleïn in a case of malignant disease, with a note on the uric acid excretion.* Edinb. med. journal.
26. MINKOWSKI (1898). *Ueber Stoffwechselproducte nach Thymusfütterung.* Fortschritt der Medicin, N. 10.
27. MONTUORI A. (1899). *L'eliminazione dell'acido urico nell'alimentazione con nucleina artificiale.* Rendiconti delle scienze fisiche e matematiche di Napoli.
28. CARLYLE POPE aus CLOVELAND (1899). *Zur Kenntniss der Beziehungen zwischen Hyperleucocytose und Alloxurkörperausscheidung.* Centralblatt für innere Medicin, N. 25.
29. C. R. CARPENTER (1900). *Splenic extract and the splenic function.* Medicin Record, N. 75.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
diretto dal prof. ARNALDO TRAMBUSTI

Contributo allo studio delle infezioni alimentari

(I microrganismi dell'*Echinus granularis*)

pel dottor FRANCO CARINI, assistente.

Le ricerche batteriologiche sulle infezioni alimentari prodotte dall'ingestione di pesci, molluschi, ecc., ecc., in questi ultimi tempi hanno avuto un largo contributo di studi.

Dalla letteratura su tale argomento risulta che, a prescindere dalle infezioni gravi (tifo-colera) cagionate talvolta dall'ingestione di certi molluschi (ostriche, ecc.), che per ragioni di ambiente contenevano i germi specifici, si conoscono dei microrganismi, i quali vivono saprofiticamente nell' intestino di alcuni pesci o molluschi, ma che possono divenire patogeni per speciali condizioni che tuttavia ci rimangono sconosciute, determinando forme morbose diverse, a sintomatologia talvolta complessa, nella quale prevalgono i disturbi gastro-enterici, o i fatti di intossicazione generale, quando vengono introdotti coi loro ospiti nel nostro intestino.

Ricordo, fra questi microrganismi, il bacillo descritto da Lustig (1888) ed isolato dal *Mytilus edulis*, specie di Mitili tossica per l'uomo, i bacilli di Arustimoff (1891) isolati da salmoni e storioni e che sono patogeni per l'uomo e per gli animali da esperimento, il bacillo di Zardo (1901) isolato dal fegato e dall'intestino di mitili (*Mytilus edulis*) e da ultimo il bacillo ricavato da Galotti e Zardo (1902) da murici provenienti da località (Isola, di Capodistria) nella quale si erano avuti parecchi casi di una grave intossicazione causata dall'ingestione dalla detta specie di *murex*.

Per consiglio del prof. Trambusti, in queste mie ricerche ho voluto studiare il contenuto batterico di altri *frutti di mare* comuni nelle nostre coste, il cui uso, come è a tutti noto, qualche volta è causa di disturbi gastro-intestinali spesso anche gravi.

A tal uopo scelsi come materiale di ricerca il riccio di mare (*echinus granularis*) echinoderma molto comune nel Mediterraneo, che spesso ed in abbondanza vien consumato dagli abitanti dei nostri paesi di costa.

Gli esemplari mi vennero da diversi punti delle vicinanze del golfo di Palermo, sempre in perfetto stato di conservazione.

Gli isolamenti furono fatti sui comuni terreni di cultura (agar-gelatina). Ad evitare inquinamenti, assai facili ad avvenire, data la struttura stessa dello *echinus*, protetto da un guscio calcare robusto ricoperto da aculei, adottai la seguente tecnica: Sterilizzato alla fiamma un bisturi, praticavo sul guscio del riccio un piccolo foro, attraverso il quale introducevo la branca di una forbice robusta, anch'essa sterilizzata alla fiamma, colla quale mi riusciva facile dividerlo in due parti pressochè eguali. Poscia, rapidamente, con un'ansa di platino sterilizzata, rimescolavo il contenuto del riccio, e ridotte tutte le sue parti molli (ovario, tubo digestivo, il cui contenuto è formato da alghe e da frammenti di coralline) allo stato di poltiglia, le diluivo in discreta quantità (2-3 anse) in un tubo di brodo.

Dal materiale così preparato facevo gli isolamenti.

Per ogni saggio impiegavo, per ricci provenienti dalle medesime località, cinque esemplari.

Per esser breve, riassumerò i dati fornitimi dall'esame dei microrganismi isolati.

Noterò fin d'ora che le piastre, qualche volta, con tale diluizione, furono trovate sterili; le specie batteriche isolate altre volte invece, furono parecchie, e fra queste una sola patogena per gli animali da esperimento; aggiungerò inoltre che non ottenni costantemente da tutti gli esemplari lo stesso numero di specie batteriche.

In ordine di frequenza mi capitò di isolare:

1. Scarse colonie di un *micrococco tetragono;*

2. Colonie di *grossi cocchi* non patogeni;

3. Qualche colonia di *proteus;*

4. Numerose colonie di un bacillo lungo, disposto in catenelle, le cui culture su piastra di agar si presentano in forma raggiata, che si iniziano come un piccolo punto che ben presto assume le dimensioni e la forma di una lenticchia e che poi si espande alla periferia mandando delle propaggini a forma di clava, partenti dalla parte centrale a guisa di raggi, rivolti tutti nello stesso senso in maniera da dare all'intera colonia l'aspetto di un fuoco d'artifizio.

Tale microrganismo è un saprogeno, non patogeno per i comuni animali di laboratorio;

5. Colonie di un bacillo che su agar dà colonie rotonde, a margini frastagliati, frangiati; tale bacillo ha la forma di un bastoncello esile, corto, disposto in lunghi filamenti; non è patogeno;

6. Colonie di un bacillo patogeno per gli animali.

Di tale ultimo microrganismo, il quale fu trovato cinque volte su trenta isolamenti da ricci provenienti da diverse località, fu fatto un accurato studio che verrò brevemente ad esporre.

Studio del microrganismo isolato.

A) *Proprietà patogene.*

Il microrganismo isolato dai ricci di mare è patogeno per le cavie ed i conigli, animali su cui ho sperimentato. Un cmc. di brodo-cultura iniettata nel cellulare sottocutaneo di un coniglio, lo uccide in 48-60 ore, a seconda della sua virulenza.

Tale virulenza si attenua per modo che con colture vecchie la morte si è avuta anche fin dopo 10 giorni.

L'iniezione intraperitoneale di un cmc. di cultura in brodo di 24 ore provoca la morte di una cavia di 400 gm. in 12 ore circa.

All'autopsia si rileva il ventre gonfio, meteorico, scarso essudato peritoneale sieroso-emorragico, epiploon iniettato, anse intestinali iperemiche.

Dal sangue del cuore e dallo essudato si ottiene in cultura pura il microrganismo, il quale è esaltato nella sua virulenza per passaggio da animale ad animale.

L'iniezione endovenosa di un cmc. di brodo-cultura di 24 ore circa provoca la morte di un coniglio di peso medio (1200-1500 gm.) in 10-15 ore.

Le lesioni interne degli animali morti per tale infezione sono quelle della *setticoemia*, più o meno pronunciate. Ordinariamente intestini e peritoneo appaiono sani, a meno che l'animale, come sopra ho detto, non abbia ricevuto una iniezione intraperitoneale; la milza è un po' turgida, i reni talvolta un po' grossi, con capsula facilmente distaccabile; il fegato presenta qualche ecchimosi disseminata.

I polmoni qualche volta si possono trovare epatizzati. Non si riscontrano mai essudati pericardici o pleurici.

Riguardo ai fenomeni presentati dall'animale durante il decorso della infezione, questi si limitano ad un leggero elevamento termico, inappetenza, e qualche volta profuse diarree.

L'associazione di questo microbio con altri microrganismi (coccotetragono) come casualmente è stato da me osservato in un caso nel quale era stata iniettata una cultura inquinata, lo esalta.

B) *Caratteri macroscopici delle culture - Terreni di cultura.*

Il bacillo da me isolato si sviluppa sul brodo ordinario. Dopo 24 ore, alla temperatura di 37° C, si ottiene uno sviluppo non molto rigoglioso.

Il brodo non è intorbidato; vi si formano bensì dei fiocchetti al fondo della provetta, i quali si sollevano come sottile nubecola allorchè si agita il liquido.

L'aspetto di una cultura che conti parecchi giorni è di poco differente, perciocchè il deposito si fa appena un po' più considerevole.

Il brodo che ha servito per lo sviluppo di questo batterio si conserva fluido e non emana alcun odore; la reazione diviene leggermente acida.

Il *brodo glucosato* al 3 per cento è un terreno ottimo per lo sviluppo di questo microrganismo. Lo stesso dicasi per la *soluzione semplice di peptone al 2 per cento con lattosio al 5 per cento*, nei quali mezzi nutritivi già dopo 24 ore, alla temperatura di 37° C si ha un intorbidamento considerevole del liquido.

In modo pure abbastanza rapido si ha lo sviluppo del batterio nell'*acqua peptonizzata salala* secondo Dunkan-Koch.

Nel *brodo glicerinato* (al 5 per cento) la cultura si fa pure abbondante, sotto forma di fiocchi depositati al fondo della provetta e più abbondante che non nel brodo semplice, ma sempre in modo meno ricco che nei terreni glucosati e lattosati.

Il *mezzo nutritivo di Abba* (acqua peptonata con lattosio e fenolftaleina) si offre pure bene per un rapido sviluppo del bacillo. Il colorito leggermente roseo del liquido, dopo pochi giorni scompare completamente.

Le culture in *acqua peptonata con mannite al 0,5 per cento* si fanno anch'esse rapide.

Lo stesso dicasi pel *brodo di Bleisch.*

Sulla *gelatina comune* alla temperatura di 15°-18° C le colonie si sviluppano piuttosto rapidamente; già dopo 36-48 ore queste appaiono come una strisciolina costituita da punticini confluenti. La seminagione per *strisciamento* è molto più precoce che non quella per infissione, ed appare a sviluppo inoltrato, come costituita da tanti punticini confluenti, non più grossi di una testa di spillo, di color bianco-gialliccio, che danno nel loro insieme un aspetto vellutato alla superficie del terreno nutritivo.

La seminagione *per infissione* produce, dopo parecchi giorni, alla temperatura dell'ambiente, delle fini colonie puntiformi, attorno al tratto determinato dall'ago, ma che non raggiungono quasi mai un grande sviluppo.

Anche dopo parecchie settimane non vi è traccia di liquefazione della gelatina.

L'*agar semplice* è un ottimo terreno per lo sviluppo di questo bacillo. Le culture su piastra dopo 48 ore alla temperatura di 37° C. si presentano di forma rotonda, delle dimensioni massime di una piccola lenticchia, superficiali, di color giallo, a margini regolari, molto abbondanti.

Sull'*agar glicerinato* le culture sono molto più ricche: ben presto le colonie da prima puntiformi e confluenti, finiscono col fondersi formando uno strato gialliccio, cremoso.

Il *siero di sangue coagulato* è un mezzo nutritivo che risponde ottimamente per la coltivazione del microrganismo in parola. Anche qui le colonie da prima puntiformi, si fondono, costituendo una striscia cremosa gialliccia.

Le culture *su patate* già dopo 24 ore di permanenza nel termostato si presentano sotto forma di colonie da prima puntiformi, poi più grandi fino a raggiungere le dimensioni di una lenticchia, che poi, fondendosi insieme formano uno strato umido, spesso, di collor giallognolo, a margini irregolari risultanti dalla vegetazione di nuove colonie puntiformi periferiche.

Le colonie sviluppatesi alla temperatura dell'ambiente (15°-20°) presentano un colorito più spiccatamente giallo.

Sul *bianco d'uovo coagulato* le colonie assumono l'aspetto di stri-scioline cremose, filanti, a margini poco regolari.

La *gelatina di patate* non rappresenta il migliore dei terreni nutritivi del bacillo isolato, benchè non si possa negare che vi si sviluppi, sebbene in modo lento e poco rigoglioso, formando una piccola pellicola che si solleva dalla superficie offrendo un aspetto vellutato.

Nel *latte* lo sviluppo avviene senza coagulazione del mezzo nutritivo.

C) *Caratteri biologici.*

L'*optimum* della temperatura di tale microrganismo oscilla fra i + 25 a + 37°-38°. Da + 10° a + 20° lo sviluppo avviene ugualmente ma in modo più lento. A + 45° non vegeta più.

Le culture in brodo resistono per parecchio tempo, talchè dopo 3 mesi circa si ritrovano viventi; esse però hanno perduto completamente la loro virulenza.

La ricerca dell'*indolo*, colla nota reazione del Kitasato (nitrito potassico al 0,02°/₀ ed acido solforico concentrato purissimo) od aggiungendo ad una cultura in *brodo di Bleisch* una o due gocce di acido solforico, è stata negativa.

Come si è visto, l'azione dell'aria non modifica lo sviluppo delle colonie del bacillo in parola; esso è dunque un *aerobio.*

Riguardo ad altre sue proprietà biologiche aggiungerò che esso produce un pigmento giallastro, che non fluidifica la gelatina e che non coagula il latte.

D) *Caratteri microscopici.*

Questo microrganismo si colora facilmente colle diverse sostanze coloranti più comunemente adoperate (bleu di Löffler, fucsina di Ziehl, violetto di genziana, ecc. ecc.). La colorazione avviene uniformemente, e dimostra trattarsi di un bacillo molto piccolo, sottile, tozzo, ad estremità arrotondate.

Esso resiste al metodo di colorazione del Gram; ma è decolorato dagli acidi minerali.

Colorato col metodo Ernest-Neisser non rivela presenza di granuli.

Nel *brodo ordinario* la forma del microrganismo in parola è quella di un bacillo assai piccolo, della lunghezza di 1 μ — 1 μ $^1/_2$ circa; talvolta è così piccolo da sembrare, ad un primo esame, un cocco.

Nelle culture giovani le forme si mantengono abbastanza regolari, ma nelle culture vecchie (8-10 giorni) si notano numerose forme involutive: si vedono insieme, cioè, forme bacillari più lunghe (fino a 3 μ) rettilinee, od anche curve, e forme più tozze delle comuni, tali da dare l'aspetto d'un cocco-bacillo; presentano inoltre una caratteristica disposizione in catenelle di 3-4 bacilli.

Nel *brodo glicerinato* queste forme si riscontrano solo nelle culture molto vecchie. In generale può dirsi che nei mezzi di cultura glicerinati, lattosati o glucosati, la forma bacillare si conserva bene per un tempo più lungo.

L'esame a *goccia pendente*, prelevando il materiale da una cultura in brodo di 24-36 ore, dimostra che esso non è affatto mobile; bensì, al limite della goccia si può facilmente notare che i bacilli sono agglomerati a gruppi di 5-7, ecc.

La colorazione del bacillo, del resto, fatta secondo i metodi di Nicolle e Morax, e di Van Ermengen colla modificazione di Hinterberger, per la dimostrazione delle ciglia dei batteri, metodi assai raccomandati da tutti i trattati di tecnica, non dimostra in tali microrganismi, la presenza di ciglia vibratili.

Analogamente puó dirsi adottando il metodo di recente proposto dal De Rossi (1).

*
* *

Studiato così il bacillo in parola nei suoi caratteri morfologici e biologici, mi interessava stabilire, dal punto di vista delle infezioni alimentari, se la sua patogenicità si conservasse anche se introdotto nell'organismo per la via gastrica. Perciocchè se così fosse avvenuto, avremmo potuto attribuire una maggiore importanza a tale microrganismo, data la facilità

---

(1) G. De Rossi. *Di un metodo semplice per colorare le ciglia dei batteri.* Arch. per le scienze mediche, vol. XXIV, n. 15, 1900.

Il metodo di De Rossi consiste in ciò: su vetrini perfettamente puliti mediante trattamento con acido solforico a caldo, ed alcool assoluto, si dispone il materiale batterico o diluito in acqua distillata, e prelevato in tenuissima quantità da una cultura fresca da agar semplice, in un sottile strato.

Prosciugati i preparati in modo rapido (in un essiccatore ad acido solforico) *senza fissarli*, si versa sui vetrini una goccia di una *soluzione mordenzante* (composta di acido tannico gm. 25 sciolto a caldo in 100 cmc. di una soluzione acquosa di potassa caustica 1 per mille) poi 4 o 5 gocce della comune fuxina carbolica, preparata secondo la formola originale di Ziehl.

Dopo 10-15-20-25 minuti lavaggio in acqua distillata. Asciugamento in carta bibula. montatura in balsamo.

colla quale esso può venire ingerito, a mezzo del suo ospite, il riccio di mare.

Così è che ho voluto provocare sperimentalmente negli animali delle infezioni alimentari a mezzo di culture di tale bacillo.

Senza troppo dilungarmi nell'esposizione di questa seconda serie di ricerche, riassumerò i dati più importanti.

Lo stomaco degli animali su cui si sperimentò (cavie e conigli) prima della somministrazione delle culture microbiche, veniva lavato, mediante canula gastrica, e quindi neutralizzato con una soluzione sterile di carbonato sodico al 2 per cento, in modo da attenuare, se non da estinguere, l'azione battericida del succo gastrico.

S'introduceva quindi, sempre a mezzo della sonda, una discreta quantitatà di cultura in *brodo glicerinato* o *glucosato* di 24-36 ore, del microrganismo, (5-6 cmc. circa).

Le cavie, molto più sensibili a tale infezione, che non i conigli, morirono dopo 5-6 giorni circa, presentandosi durante questo tempo abbattute, con perdita di appetito, vomito, pelo arruffatto, e qualche scarica diarroica. Nessun rialzo termico.

I conigli morirono, e sempre per dosi più forti, dopo 7-10 giorni, presentando una sintomatologia pressochè identica.

All'*autopsia* di questi animali, nulla degno di nota ebbe a rilevarsi all'esame del *cervello* e delle *meningi*. I polmoni non presentarono neanche alterazioni importanti, se si eccettua un leggero edema, riscontratovi qualche volta.

L'esame microscopico, del resto, confermò che nulla vi è di anormale.

Cuore un po' flaccido, in diastole. Non vi è essudato peritoneale. Il *fegato* si presenta lievemente aumentato di volume, di color rosso-scuro. *Cistifellea* ripiena di bile.

All'*osservazione microscopica* si nota che le venule centrali e gli spazi portali sono sopraripieni di sangue. Nulla degno di nota nelle cellule epatiche.

La *milza* si rileva normale, tanto all'esame macroscopico che allo esame microscopico.

I *reni* di volume normale sono pure iperemici, ed al taglio lasciano fuoriuscire del sangue. Si decapsulano facilmente. Microscopicamente lasciano rilevare notevole iperemia, ed in molti punti, specie nella porzione corticale, l'epitelio dei canalicoli è rigonfiato, e le cellule sono invase da un processo di metamorfosi granulo-albuminoidea.

Lo *stomaco* non presenta alterazioni degne di nota della sierosa e

della muscolare; vi è solo un lieve arrossamento della mucosa, per iperemia.

Le cellule dell'epitelio glandolare appaiono normali.

L'*intestino*, fortemente dilatato per meteorismo, presenta la mucosa iperemica, (specialmente i colon).

L'esame microscopico non lascia vedere ulcerazioni della mucosa.

Le cellule dell'epitelio di rivestimento sono rigonfie, con protoplasma granuloso.

Dall'intestino si riesce ad isolare il microrganismo inoculato.

* * *

Dopo quanto sopra ho riferito in ordine ai caratteri morfologici, biologici e patogenici del microrganismo da me isolato dal riccio di mare, potrei chiedermi anzitutto se esso sia identificabile con qualcuno di quelli già isolati e descritti da altri autori.

Senza insistere lungamente su tale argomento, posso affermare che, esso, per i suoi caratteri morfologici e culturali, differisce notevolmente da quelli fin qui descritti, pur essendo dotato delle medesime proprietà patogene dei microrganismi isolati da Lustig, Arustimoff, Zardo, ecc.

Talchè credo si possa aggiungere ad essi rientrando nella categoria di quei batteri che si considerano come causa etiologica di certe intossicazioni per *frutti di mare.*

Le suesposte ricerche d'altra parte provano ancora una volta che tali stati morbosi, sono da considerare come vere e proprie infezioni alimentari, prodotte dai microrganismi che eventualmente trovansi negli organi di tali animali marini.

Palermo, maggio 1902.

BIBLIOGRAFIA.

1. LUSTIG. *I microrganismi del Mytilus Edulis.* Arch. p. le Sc. Med., XII, n. 17.
2. ARUSTIMOFF. *Ueber die Natur des Fischgiftes.* Centr. f. Bact., Vol. X, 1891, n. 4.
3. ZARDO. *Di un microrganismo isolato dal Mytilus Edulis.* Lo Sperimentale. A. LV, fasc. II, 1901.
4. GALEOTTI e ZARDO. *Su di un microrganismo isolato dal « murex bradatus. »* Lo Sperimentale. Anno LVI, 1902, fasc. I.

III.

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. BIGNAMI

Contributo alla dottrina della degenerazione grassa

per il dott. ERNESTO CAVAZZA.

Col presente lavoro mi son proposto la revisione dell'antica dottrina di Virchow sulla degenerazione grassa, collo scopo principalmente di stabilire l'origine del grasso nei processi degenerativi, e di contribuire alla conoscenza dei caratteri differenziali fra degenerazione ed infiltrazione grassa.

I.

Per la dottrina della degenerazione grassa, come per un numero grandissimo di questioni di patologia generale e di morfologia patologica, il punto di partenza delle conoscenze veramente scientifiche si trova nei lavori di Virchow.

Come egli aveva determinato i caratteri che le varie degenerazioni hanno di comune e di speciale, e quelli che le differenziano dalle infiltrazioni, così dallo studio della degenerazione, o della metamorfosi grassa, come egli la chiamava per dare col nome stesso l'idea che il grasso è un materiale di trasformazione dell'albumina cellulare, trasse quella dottrina che ha regnato quasi senza opposizione per oltre 40 anni, e che solo in questi ultimi tempi una serie di nuovi fatti venuti in luce, hanno tentato di scuotere o di modificare.

Virchow aveva notato che in tutte le degenerazioni il prodotto che si trova negli elementi dei tessuti degenerati (grasso, glicogene, muco, ecc.), esiste anche normalmente nell'organismo, ma che deve considerarsi come patologico, inquantochè si trova in quelle sedi dove in condizioni normali non esiste, o esiste in quantità assai scarsa.

Questo fatto però è comune alle degenerazioni e alle infiltrazioni, quindi il vero carattere differenziale che distingue i due processi è, nel concetto di Virchow, la diversa origine del prodotto che in condizioni anormali è contenuto nei tessuti: nel caso della infiltrazione esso si accu-

mula negli organi immigrandovi da quelle parti dell'organismo in cui fisiologicamente si trova; nel caso della degenerazione invece è dovuto alla attività metabolica degli elementi cellulari.

Lo stesso Virchow aveva notato che ogni degenerazione trova corrispondenza in fenomeni fisiologici, e così, pel caso della degenerazione grassa, nella formazione del secreto grassoso delle glandole sebacee, nella produzione del cerume, nella formazione del corpo luteo dal follicolo di Graaf, nella degenerazione delle fibre dell'utero in involuzione dopo il parto, nell'arco senile della cornea, ecc.

Virchow riconosceva la difficoltà che si incontra talora nel distinguere la degenerazione dalla infiltrazione grassa, ma ne dava come caratteri differenziali:

1. Il volume dei granuli di grasso maggiore nella infiltrazione che nella degenerazione.

2. La proprietà dei granuli grassosi di confluire in grosse gocce nella infiltrazione, per cui il nucleo viene spostato alla periferia, mentre nella degenerazione essi non confluiscono o poco.

3. Le alterazioni cellulari del protoplasma e del nucleo nella degenerazione; alterazioni il cui esito può essere la *restitutio ad integrum*, ovvero la necrosi dell'elemento cellulare (necrobiosi grassosa).

4. L'origine del grasso che, nel caso della degenerazione verrebbe da una trasformazione (metamorfosi) dei proteici del protoplasma in grasso e, nel caso della infiltrazione, dal grasso preformato esistente nei comuni depositi del corpo.

Prima di sottoporre ad un esame critico le varie ricerche fatte in appoggio della dottrina di Virchow, vediamo brevemente quale valore abbiano i caratteri differenziali da lui stabiliti fra degenerazione e infiltrazione grassosa.

*
* *

Il primo carattere, quello che riguarda la differenza di volume dei granuli grassosi, non ha grande valore. Infatti, anche nella infiltrazione grassa fisiologica, come ad esempio nell'assorbimento operato dall'epitelio dei villi intestinali si notano numerose e fine gocciole raccolte nella parte basale delle cellule cilindriche (Koelliker, Ewald, Eimer, Ranvier, ecc.) Parleremo in seguito del meccanismo con cui si formano tali granuli e del loro significato.

Vi sono poi ricerche le quali dimostrano che si possono avere infiltrazioni grasse nel senso proprio della parola con granuli finissimi, e senza che vi si accompagnino alterazioni nè funzionali nè microscopiche degli elementi cellulari. Così Hansemann ha osservato in un caso di atrofia

gialla acuta del fegato in un bambino le cui orine erano normali prima della morte, gli epiteli renali, e specialmente quelli dei tubuli contorti, ripieni di piccolissimi granuli di grasso, come avviene in certe nefriti. Ciò è stato riscontrato in condizioni fisiologiche nei cani e nei gatti sani da Rosenstein e recentemente da Hansemann. Quest'ultimo anzi combattè l'opinione di Ackermann, che tale infiltrazione non si possa riscontrare nell'uomo senza alterazioni cellulari concomitanti, dimostrando come ciò possa avvenire in varie condizioni: nel diabete mellito, nella polisarcia, in taluni avvelenamenti ed anche in casi in cui non vi era causa palese. In tutti questi casi non solo mancava albuminuria, ma fissando i reni in alcool, che scioglie il grasso, gli elementi apparivano del tutto normali.

Un reperto analogo è quello di Ackermann in un caso di eclampsia: gli epiteli dei glomeruli si trovavano pieni di fine gocciole adipose, disciolte le quali, non apparivano alterazioni concomitanti dimostrabili all'esame microscopico. Anche in altri organi si è trovato grasso infiltrato in finissime gocciole in condizioni normali: così ad esempio dal Lubarsch nel testicolo dell'uomo in condizioni fisiologiche in due giustiziati di 22 e di 25 anni. Questo reperto fu confermato poi da Hansemann e da Plato negli animali e nell'uomo. Così pure Sata ha riscontrato grasso in finissime gocce nella pelle, nelle glandole lacrimali, salivali e sudoripare, nel pancreas, ecc.

Da questi brevi cenni appare come questo primo carattere differenziale stabilito da Virchow fra i granuli grassosi degenerativi ed infiltrativi non abbia gran fondamento.

*
* *

Anche il carattere della confluenza dei granuli grassosi non ha maggior valore; poichè se pure è vero che negli elementi del connettivo sottocutaneo e dei comuni depositi adiposi il grasso confluisce in una grossa goccia in modo che il nucleo diventa eccentrico, si addossa alla periferia ed è schiacciato dal grasso che empie e rigonfia la cellula, in altri casi in cui si tratta indubbiamente di infiltrazione i granuli grassosi rimangono separati e distinti fra loro. Ciò risulta chiaramente dalle ricerche che riferiremo intorno alle infiltrazioni da embolie grassose e da quelle sull'assorbimento fisiologico per opera dell'epitelio intestinale. Inoltre Lindemann in alcuni casi di avvelenamento con acido cromico, florizina, fosforo e pulegone, nel coniglio, nel cane e nella rana ha dimostrato come le goccioline adipose possano confluire in grosse goccie.

*
* *

Quanto alle modificazioni che negli elementi degenerati si trovano a carico del protoplasma e del nucleo, dobbiamo dire che tale carattere differenziale ha veramente un valore non dubbio. Tale valore però non è assoluto inquantochè non è punto dimostrato che non possa avvenire una infiltrazione grassa in elementi già alterati precedentemente. Senza ora premettere alcuna delle conclusioni che verrò in seguito esponendo sulla base di ricerche di varî sperimentatori e mie personali, ricordo appena che esempi di infiltrazione grassa in elementi degenerati sono stati forniti da varî autori. Ricerche cliniche e sperimentali eseguite da Beneke sulle infiltrazioni che si verificano nelle embolie grassose, hanno dimostrato come gli elementi circostanti all'embolo a poco a poco attirino il grasso sotto forma di finissime goccioline, e come questi elementi mostrino le alterazioni cellulari caratteristiche della degenerazione grassa. Ciò è stato confermato dalle ricerche di Ribbert sulle embolie grassose del cuore, nelle quali le fibro-cellule muscolari striate si mostrano alterate e ripiene di finissimi granuli come nelle vere degenerazioni grasse delle fibre muscolari.

Queste brevi osservazioni dimostrano la insufficienza di questi primi criteri istologici per stabilire una diagnosi differenziale fra degenerazione e infiltrazione grassa, difficoltà che diventa anche maggiore quando sopravvengono alterazioni postmortali degli elementi infiltrati.

*
* *

Resta ora a discutere il punto più importante della quistione, quello cioè che riguarda l'origine del grasso che si riscontra nei processi degenerativi. Di tale questione appare manifesta l'importanza quando si pensi che una delle basi fondamentali su cui poggia la dottrina della trasformazione fisiologica dei proteici in grasso è appunto la creduta possibilità che il grasso degenerativo si formi dai proteici del protoplasma.

È degno di nota il fatto che i fisiologi ricorrono ad argomenti tratti dalla anatomia patologica, quali le esperienze di Bauer, di Leo, la formazione dell'adipocera nei cadaveri, ecc., per convalidare l'ipotesi della formazione del grasso dalla albumina, mentre i patologi ammettono quasi convenzionalmente tale possibilità ritenendola dimostrata dalla fisiologia.

È quindi necessario sottoporre ad una critica la questione e darsi ragione di alcuni fatti contraddittorii che sono stati di recente trovati, per giungere poi a stabilire se può conservarsi integralmente la dottrina di Virchow, o quali modificazioni debbono essere in essa apportate.

*
* *

Vediamo innanzi tutto quali criteri si possano desumere dall'esame diretto dei caratteri morfologici della infiltrazione e della degenerazione grassa. Già abbiamo notato quanto poco valore abbia come criterio di diagnosi differenziale il volume dei granuli grassosi: dobbiamo ora vedere se in alcun modo differisca il processo per cui i granuli grassosi si formano o si depositano negli elementi cellulari.

I grassi sono assorbiti dalle cellule cilindriche dello epitelio intestinale, come risulta dalle recenti ricerche di Altmann, di Krehl e di Metzner sotto forma di saponi e di acidi grassi, cioè allo stato solubile, e poi sono ricostituiti per sintesi in forma di grassi neutri nell'interno degli elementi stessi. Tale processo assimilativo ed anabolico sarebbe operato, secondo le concordi ricerche degli autori sunnominati, per l'attività dei granuli fuxinofili del protoplasma. I grassi ingeriti cogli alimenti vengono in parte utilizzati subito, in parte vanno ad accumularsi nei comuni depositi di grasso dell'organismo, dove costituiscono un materiale di riserva che viene poi utilizzato al momento opportuno.

Non è ancor noto completamente il meccanismo col quale i grassi vengono assorbiti dagli elementi dei tessuti; tuttavia possiamo col Luciani ammettere come probabile l'ipotesi sostenuta da Altmann e da altri autori, che hanno fatto ricerche col metodo di Altmann, e che trova appoggio in alcune importanti ricerche del Daddi, delle quali avremo occasione di parlare in appresso. Altmann ritiene che nelle degenerazioni cosiddette fisiologiche i grassi vengano assorbiti dai tessuti collo stesso meccanismo con cui ne avviene l'assorbimento fisiologico nell'epitelio dei villi intestinali, e che i granuli protoplasmatici siano, anche in questo caso, i fattori dei processi assimilativi ed anabolici, basandosi sulla osservazione che i grassi si raccolgono in piccole goccie colorabili in nero coll'acido osmico proprio intorno ai granuli cellulari (Lukjanow). Queste osservazioni, che sono state confermate da varî autori in condizioni fisiologiche, trasportate allo studio della degenerazione grassa, hanno dato risultati discordi.

Steinhaus aveva già notato come in condizioni patologiche i granuli grassosi si formino negli elementi cellulari in corrispondenza dei granuli protoplasmatici, e, convinto della possibilità della trasformazione dell'albumina in grasso, aveva interpretato il fenomeno come dovuto ad una vera trasformazione passiva dei granuli albuminoidei in grasso, mentre, nel concetto di Altmann, il grasso nelle degenerazioni doveva formarsi per un processo attivo, cioè per l'attività biochimica dei granuli fuxinofili.

Recentemente il Carini nel laboratorio del Trambusti, studiò la questione

collo scopo di vedere se dal diverso comportamento dei granuli protoplasmatici rispetto al depositarsi del grasso nella cellula, si potesse trarre un criterio per la diagnosi differenziale tra il processo infiltrativo e il processo degenerativo. Egli giunse alla conclusione che non sempre la deposizione del grasso negli elementi cellulari in via di degenerazione ha per punto di partenza i granuli fuxinofili, ma che talora il grasso si raccoglie nelle cellule anche indipendentemente dai granuli protoplasmatici, e che quindi non poteva trarsi un criterio valevole per la diagnosi differenziale dal modo di comportarsi dei granuli rispetto al depositarsi del grasso nella cellula nei due processi.

Cesaris Demel giunse a conclusioni analoghe studiando il meccanismo con cui avviene la produzione del grasso negli infarti anemici del rene. Anch'egli notò che mentre talvolta il grasso si trova intorno ai granuli di Altmann, altre volte questa deposizione del grasso si fa indipendentemente dai granuli fuxinofili, ed interpretò questo fatto, ammettendo ch'essi non siano più capaci di operare l'assimilazione del grasso per le alterazioni che in essi si verificano in conseguenza della necrosi anemica.

Queste osservazioni concordano perfettamente con quelle fatte da Burmeister nei reni del coniglio in seguito ad avvelenamento con acido cromico ed ammoniaca.

Lubarsch ha, a parer mio, risolta la questione colle sue esperienze col metodo di Altmann in rane ed in altri animali avvelenati col fosforo. Egli ha osservato come negli stadi iniziali della deposizione del grasso nei reni (dopo circa 36 ore dall'avvelenamento) i granuli grassosi, come nell'assorbimento fisiologico del grasso, corrispondano in massima parte per volume e per disposizione ai granuli delle cellule normali: negli stessi preparati fissati in alcool egli non riscontrò alcuna alterazione cellulare. Quando poi, nei periodi un poco più avanzati dell'avvelenamento si notavano gocciole adipose più grosse, anche i granuli di Altmann erano ingranditi, e, negli stadi estremi del processo, quando cioè vi era indipendenza tra la disposizione del grasso e i granuli protoplasmatici, si vedevano gravi alterazioni della cellula che appariva rigonfia e distrutta. Un reperto analogo egli ebbe nelle cellule del carcinoma della mammella.

Dopo queste ultime osservazioni mi par lecito concludere, per quanto riguarda il meccanismo della deposizione del grasso, che esso non differisce in ricerche eseguite col metodo di Altmann, e che anzi, tanto nella degenerazione quanto nella infiltrazione avviene un assorbimento del grasso per mezzo dei granuli di Altmann fino a che questi non sono colpiti da alterazioni che li rendono incapaci di compiere i processi assimilativi normali.

*
* *

Dobbiamo ora occuparci del rapporto in cui sta la degenerazione grassa, nell'antico significato della parola, colla distribuzione dei vasi sanguigui, e della posizione che i granuli occupano nei tessuti in via di degenerazione.

È noto che i grassi assorbiti dagli alimenti, o come tali, o come prodotto di trasformazione degli idrati di carbonio, sono per la massima parte, trasportati ai tessuti ed ai comuni depositi del grasso passando per i linfatici fino al dotto toracico, dal quale si riversano nel torrente circolatorio sanguigno. La stessa via segue il grasso dei depositi per giungere ai tessuti quando questi ne hanno bisogno, come ad esempio nella inanizione. Che questa via seguano realmente i grassi è stato sperimentalmente dimostrato dai vari autori, come Zawilsky, Munk e Rosenstein e recentemente dal Daddi in una serie di lavori di cui dovremo in seguito occuparci.

È chiaro che se il grasso nei processi degenerativi derivasse da una trasformazione dell'albumina cellulare, nessun costante rapporto di contiguità dovrebbe esservi tra gli elementi il cui protoplasma si trasforma in grasso e i vasi sanguigni.

Vediamo invece quali risultati abbiano dato le ricerche fatte per stabilire questi rapporti. R. Sata ha fatto accurate ricerche sul modo di presentarsi del grasso in un gran numero di tessuti patologici, usando come mezzo di colorazione il Sudan III, di cui in un precedente lavoro aveva notato la utilità per ricerche microscopiche del grasso. Egli ha studiato la degenerazione grassa in condizioni svariate, che ha anche illustrato con figure dimostrative.

Intorno ai focolai tubercolari del polmone con caseificazione centrale e circondati da una capsula connettivale, egli ha visto le fine goccioline di grasso disposte solamente alla periferia. Esse mancavano in generale, nella massa caseosa, ovvero, quando se ne trovavano, dal modo di comportarsi, si comprendeva che esse rappresentavano un avanzo di grasso contenuto dapprima in cellule viventi. Il grasso si trova altresì in corrispondenza dei setti connettivali della capsula che circonda il focolaio, e che si addentrano nella massa caseosa. Nelle caverne polmonari egli trovò pure il grasso disposto nella parete ed in corrispondenza del tessuto connettivo. Nella proliferazione infiammatoria della pleura ricoperta alla superficie di fibrina, egli osservò una grande quantità di gocciole adipose non solo nei focolai d'ispessimento della pleura e nella massa fibrinosa, ma anche proprio dentro i vasi del tessuto proliferato. In un caso poi di endotelioma del muscolo con necrosi, trovò attorno ai focolai necrotici un grosso cumulo di grasso che li circondava.

Tutto ciò porta a supporre come il grasso non rappresenti un prodotto che si forma durante la metamorfosi caseosa e la necrosi degli elementi, ma un prodotto che vi comparisce secondariamente e che, essendo in intimo rapporto coi vasi, è di origine infiltrativa.

Ciò invece si può ritenere dimostrato anche da ricerche fatte sopra corpi estranei nei quali non si può parlare di trasformazione in grasso.

Wagner aveva osservato come, mettendo pezzi di carne, testicoli e lenti cristalline nel peritoneo di animali, essi erano circondati di goccioline di grasso, e questo reperto fu confermato dal Middeldorpf con pezzi di ossa e di cartilagini. In tali casi poteva supporsi si trattasse di una neoformazione di grasso, ma Burdach ebbe risultati identici con midollo di sambuco e con legno. Tutte quelle osservazioni trovano riscontro nel reperto di Virchow che nel litopedion trovò grasso nelle parti che erano a contatto con vasi materni.

II.

L'esperienza e le ricerche che appoggiano la dottrina di Virchow per ciò che riguarda la parte più importante di essa, e cioè quella della origine del grasso nei processi degenerativi, sono di vario ordine.

Innanzi tutto troviamo una serie di ricerche (*A*) che tendono a dimostrare la possibilità di una trasformazione fisiologica dell'albumina in grasso: tali sono quelle di Pettenkofer e Voit sulla alimentazione con cibi albuminoidei, quelle degli stessi autori sulla secrezione lattea e quelle di Hofmann sulla formazione di grasso dall'albumina durante lo sviluppo delle uova di mosconi.

Un secondo gruppo di ricerche (*B*) tende a dimostrare la possibilità della formazione del grasso dall'albumina in condizioni patologiche, cioè in quelle degenerazioni che si verificano in seguito a certi avvelenamenti. A questo gruppo appartengono quelle di Bauer che si propose di studiare se, consumate col digiuno le riserve di grasso preesistenti nell'organismo, continuava ad aversi una degenerazione grassa; e quelle analoghe di Stolnikow sopra rane private artificialmente dei loro corpi adiposi. Vi appartengono pure quelle di Leo fatte collo scopo di vedere se si verifica un aumento del grasso « in toto » durante l'avvelenamento.

(*Continua*).

L. Trimani, *segr. resp.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

(48)

Anno X. Roma, aprile 1903 Vol. X-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Sul reperto del sangue in un caso di anemia pseudoleucemica infantum[1]

per il dott OLIMPIO COZZOLINO

libero docente di pediatria nella R. Università di Napoli - Coadiutore nell' Istituto di patologia medica dimostrativa.

Il 10 luglio 1901, nell'ambulatorio, di medicina interna nell'ospedale di Gesù e Maria, diretto dal prof. P. Castellino, mi occorse di osservare un bambino profondamente anemico, a nome Vincenzo Chiaro, di anni 5, in cui da tutti i criterî provenienti dall'esame clinico ed ematologico fui indotto a formulare la diagnosi di anemia pseudoleucemica. Siccome i casi di tale malattia, studiati con una certa accuratezza dal punto di vista del reperto del sangue, sono sempre abbastanza scarsi (forse arrivano appena alla trentina), non mi è sembrato inopportuno accrescere tale casuistica con l'aggiunta del caso a me occorso, perchè ebbi l'agio di studiarlo con una certa compiutezza da tal punto di vista. Di fatti, come asserisce di recente Arneth, nonostante tutte le oscillazioni della dottrina sul sangue e nonostante non possediamo ancora per lo meno una nomenclatura unica, avranno sempre in ogni tempo speciale valore per l'avvenire della quistione quei singoli casi che saranno stati studiati in tutte le loro particolarità e corredati anche da figure illustrative.

Ecco la storia clinica che venne redatta del caso da me osservato:

Anamnesi remota. — Genitori perfettamente sani ed esenti da qualunque labe sifilitica. È il 7° tra 9 figli viventi, dei quali 6 maschi e 3 femmine. Nessun aborto e nessun altro figlio morto. Gli altri fratelli e sorelle, a detta dei geni-

(1) Comunicazione al IV Congresso Pediatrico italiano. Firenze, Ottobre 1901.

tori, sani; però una sorella diciassettenne, da me osservata, era di tipo clorotico-linfatico.

Il bambino Vincenzo è nato bene, a termine, senza soccorso ostetrico. Allevato al seno materno fino al 14° mese, venne successivamente alimentato sino alla fine del 2° anno di vita con latte di vacca e di capra, con pappe, tuorli d'uova e talvolta con polpettine di carne, e poscia con regime misto. I genitori affermano recisamente alle ripetute interrogazioni, che il bambino fino ad 8 mesi or sono (epoca in cui cominciarono ad accorgersi della malattia attuale) stette sempre bene e non sofferse alcun'altra malattia, neanche i comuni disturbi catarrali delle prime vie respiratorie e dell'apparato digerente, così frequenti nella piccola età.

Anamnesi prossima e stato attuale. — La malattia attuale rimonta, al dire dei genitori, a circa 8 mesi, allorquando essi si accorsero che il bambino cominciava a divenire pallido, accusando debolezza e stanchezza generale. Fu tuttavia solo 4 mesi or sono che, accentuandosi vieppiù questi fatti, i genitori si risolvettero a fare osservare il bambino da un medico. Questi riscontrò un tumore di milza, ma ciononostante sembra che il bambino non venne sottoposto ad alcuna cura generale. I genitori non sanno precisare l'epoca della comparsa della febbre che, in ogni caso, dev'essere subentrata insidiosamente. È da oltre due mesi però che, come affermano i parenti, la febbre è sempre continua in tutte le ore della giornata, esacerbandosi dippiù nelle ore della sera.

Il bambino non ha sofferto mai di epistassi, nè di emorragie da altre parti del corpo, nè al disotto della pelle.

Al momento dell'osservazione (ore 12,30 del 10 luglio) la temperatura è di 38, 1°, polsi 108, respirazioni 24.

L'esame generale del bambino mostra quanto appresso:

Umore apatico, fastidioso: nutrizione non molto scaduta. Peso corporeo kg. 14.475. Statura cm. 93 e mezzo. Prostrazione generale fortemente accentuata: il bambino non è capace di reggersi in piedi. Aspetto generale della cute e delle mucose apparenti estremamente pallido; colorito della pelle giallo cereo, tendente al terreo, muscoli flaccidi, pannicolo adiposo in alcuni punti del corpo, come sugli arti inferiori, discretamente conservato.

Scarse e piccole glandole linfatiche al collo ed agl'inguini.

Nessuna traccia di rachitismo pregresso, che del resto viene anche recisamente negato dai parenti.

Scarsi edemi malleolari ed alle palpebre inferiori, nessuna traccia di porpora e di ecchimosi tanto sulle cute come sulle mucose visibili.

Denudato il bambino, risalta sovra ogni altro l'enorme sporgenza e tumefazione dell'addome, il quale ha un aspetto pressochè uniformemente globoso, alquanto lievemente più sporgente verso la metà sinistra. Cicatrice ombelicale sporgente, ma senza contenuto ernioso. Nessun appariscente marezzamento venoso sottocutaneo.

Alla palpazione si nota che la metà sinistra dell'addome è per la massima parte occupata da un grosso tumore a consistenza dura, a superficie liscia ed a margine netto, che si lascia evidentemente riconoscere per la milza enormemente tumefatta. L'ottusità della milza comincia in alto a livello della 7ª costola, in avanti si estende fino alla parasternale sinistra prolungata, in basso sino a circa due dita trasverse al disopra dell'arcata pubica.

La manovra della palpazione non pare provochi dolore al bambino, nè egli, interrogato, si lamenta di dolori spontanei nell'organo.

Il fegato presentasi appena leggermente ingrandito di volume, sporgendo poco più di un dito trasverso sotto l'arco costale, ed in sopra essendo contenuto nei suoi confini normali.

La circonferenza dell'addome, misurata a livello dell'appendice ensiforme, è di cm. 55 1/2, a livello dell'ombelico di 58 cm., di cui 28 pertinenti alla metà destra e 30 alla sinistra.

Altezza della linea xifo-pubica 26 cm.; della xifo-jugulare 9 e mezzo; grande apertura delle braccia 92 cm. e mezzo.

L'esame degli altri organi dà risultati negativi. Solo all'ascoltazione del cuore notasi un soffio dolce, ma forte (anemico) in 1° tempo, diffuso su tutti i focolai, ma specialmente accentuato sulla punta e sul focolaio della pulmonare. Nessun ingrandimento però dell'aja cardiaca

Le funzioni digerenti non perfettamente regolari, esistendo una leggera diarrea, per cui furono prescritte delle cartine astringenti di tannalbina ed acido gallico, dietro le quali la diarrea cedette in pochi giorni.

L'esame dell'urina non rilevò nulla di anormale: Peso specifico 1010, reazione acida, assenza di albumina, di peptone, di zucchero, d'indacano, di muco-pus, di uroeritrina e di pigmenti biliari. Nulla di notevole all'esame microscopico.

L'esame del sangue fu istituito sia dal punto di vista batteriologico che istologico.

L'esame batteriologico, eseguito il 13 luglio, riuscì perfettamente negativo: gl'innesti di numerose gocce di sangue (mercè la puntura con la lancetta sterilizzata dopo avere accuratamente disinfettato sia il polpastrello del dito, come il lobulo dell'orecchio) su diversi terreni di cultura rimasero sterili. Risultato ugualmente negativo si ottenne dall'esame batteriologico ripetuto pochi giorni dopo (il 18 luglio).

Esame del 13 luglio. – Il sangue attinto dal polpastrello e dal lobulo dell'orecchio mercè puntura con la lancetta apparve molto tenue, scorrevole, fortemente scolorato. Emoglobina all'emometro del Fleischl 20. Corpuscoli rossi (numerati col contaglobuli di Thoma-Zeiss) 1,532,000 per mmc, corpuscoli bianchi 8,000. Rapporto 1: 191, 5. Valore globulare (secondo Hayem) 0,66

L'esame dei preparati a fresco lasciò vedere i globuli rossi notevolmente scolorati, con minore tendenza a disporsi in pila. Tra i globuli bianchi prevalenti i piccoli linfociti.

Dell'esame dei preparati colorati parleremo in appresso a proposito del secondo esame di sangue praticato il 30 luglio.

Il bambino venne sottoposto alle iniezioni ipodermiche di cacodilato di soda (1/2 cgr. al giorno) e fu somministrata internamente anche l'acqua di Roncegno (2 a 4 cucchiaini al giorno). Come dieta si prescrissero latte, uova e carni bianche.

Furono praticate fino al 20 luglio 10 iniezioni ipodermiche, spingendo la dose del cacodilato ad 1 cgr. al giorno negli ultimi 3 giorni. Il bambino non ebbe a risentire dal medicamento alcun effetto nocivo

Dopo il giorno 20, come seppi dipoi, per essersi il bambino aggravato dippiù nelle sue condizioni generali, non venne più condotto all'ambulatorio, ma seguitò a prendere a casa l'acqua di Roncegno

La temperatura giornaliera oscillò sempre durante questo periodo di tempo in media dai 38,3° al mattino come minimo, ai 39,4° come massimo la sera.

La grande distanza dell'abitazione del bambino non mi permise di visitarlo a casa se non il 30 luglio. Mi vi recai alle ore 14.40 munito di tutti i mezzi opportuni per praticare un nuovo esame microscopico del sangue.

Trovai effettivamente il bambino peggiorato. Giaceva apatico, semisonnolento, rannicchiato nel suo lettuccio, con scarsa reazione all'ambiente esterno.

Si lasciò pungere varie volte con la lancetta per attingere il sangue occorrente per l'esame, senza quasi emettere un lamento, anzi presentando marcata tendenza al sonno durante tutto il tempo della manovra.

Il pallore ed il colorito cereo del volto e del corpo erano sempre molto fortemente pronunziati. Leggero edema alle palpebre ed ai malleoli persistente. Soffio anemico sistolico sul cuore più fortemente accentuato. Il tumore di milza appariva alquanto diminuito, palpandosi l'organo a tre dita trasverse indietro ed un dito traverso al disotto della cicatrice ombelicale. L'esame dell'urina non diede a rilevare nulla di anormale.

Il bambino morì la mattina seguente. La causa della morte deve attribuirsi all'esaurimento progressivo e non ad una malattia intercorrente, che può escludersi pel risultato negativo dell'esame semiologico praticato da me in sua casa il giorno precedente. La sezione non fu concessa.

L'osservazione del sangue a fresco in questo secondo esame lasciò rilevare su per giù i medesimi caratteri rilevati nell'esame precedente Emoglobina all'emometro del Fleischl 18. Corpuscoli rossi 2,272,000, idem bianchi 24,000. Rapporto 1: 95. Valore globulare (secondo Hayem) 0,39.

Per l'osservazione dei preparati colorati il sangue strisciato sui vetrini coprioggetti tanto in questo come nell'esame del 13 luglio venne fissato con alcool assoluto e cloroformio a parti uguali, dopo essere stato mantenuto per 24 ore in termostato a 37°. La colorazione fu eseguita sempre con soluzione alcoolica di eosina al 0.70 per cento in alcool a 70° per 5 a 10 minuti e successivamente con soluzione concentrata acquosa di bleu di metilene per pochi secondi.

Questa colorazione molto semplice indicata da L. Michaelis fornisce sempre buoni risultati, come ha anche del resto recentemente notato Grünberg. Ehrlich e Lazarus poi affermano che queste soluzioni preparate di fresco (come è nel mio caso, avendo io sempre adoperato soluzioni di recente preparazione) forniscono le imagini più belle che si possano desiderare.

Per quanto concerne i globuli rossi, oltre alla loro diminuzione, nessuna apprezzabile alterazione di forma, a meno che non vogliano interpretarsi come poichilociti nel senso di v. Jaksch quei corpuscoli rossi, frequentissimi ad incontrarsi sotto il campo microscopico, contenenti nell'interno degli spazî chiari.

Accanto ai globuli rossi di dimensioni normali, parecchi micro e macrociti. Non rara però in certi punti dei preparati una marcata tendenza ad un certo grado di policromatofilia.

Su dieci preparati del primo esame accuratamente esaminati 7 normoblasti, in uno dei quali un nucleo trilobato; nessun nucleo però in fase cariocinetica. Veri megaloblasti solo qualcuno, sebbene debba piuttosto ritenersi come forma dubbia, perchè più grande del solito, ma non di dimensioni assolutamente enormi.

Anche su 12 preparati della 2ª serie accuratamente esaminati ho trovato sette normoblasti ed un solo vero megaloblasto.

Per quanto concerne i corpuscoli bianchi, prevalgono fortemente sopratutto i linfociti piccoli, ma numerosi sono anche i grandi linfociti. Accanto però agli elementi aventi tutti i caratteri dei linfociti si riscontrano degli altri elementi voluminosi, che raggiungono un diametro dai 16 ai 18 μ, e che offrono i seguenti caratteri: Nucleo voluminoso, con cromatina piuttosto scarsa e non sotto forma di granulazioni evidenti; protoplasma relativamente non molto largo, fortemente basofilo e che ha un aspetto che si può discutere se sia finissimamente granuloso o reticolare nel senso di Ehrlich.

Si osservano diverse gradazioni di volume in questi elementi, che pel complesso di questi caratteri dovrebbero ritenersi come linfociti enormi.

A fianco di questi, dei veri elementi da classificare secondo Ehrlich come mononucleari, avendo il nucleo più o meno incurvato e più basofilo del circostante protoplasma. Però tanto negli elementi prima descritti come in questi si riscontrano talvolta nel protoplasma delle piccole chiazze anfofile (Dominici) o neutrofile (Ehrlich). Per queste ragioni gli elementi ultimi descritti possono considerarsi come mononucleari nel senso di Ehrlich, il quale ammette che i mononucleari possano giungere a polinucleari neutrofili.

Ma i primi elementi descritti, benchè abbiano dei caratteri tali che molto li avvicinano ai grandi linfociti, devono essere considerati come mielociti evolventisi fino a polinucleari neutrofili.

Sorprendente è in entrambi gli esami l'assenza quasi assoluta di cellule eosinofile tipiche.

Non se ne sono potute osservare che tre soltanto sui 22 preparati della 1ª e 2ª serie accuratamente osservati al microscopio. La loro cifra assoluta trovèrebbesi quindi molto al disotto di quella che riscontrasi nel sangue normale.

Gli elementi polinucleari neutrofili, o meglio gli elementi a nucleo polimorfo con granulazioni neutrofile (Ehrlich), o anfofile (Dominici), od ossifile secondo altri (Boccardi e Pane), sono in generale diminuiti fortemente, sopratutto poi per rispetto ai linfociti. Se ne trovano di tutte le dimensioni, da quelli addirit-

tura colossali, che sono i più rari, a quelli di dimensioni ordinarie, e fino a quelli appena appena superiori per dimensioni ad un eritrocito normale. Questi ultimi polinucleari sono in alcuni preparati, specie della 2ª serie, abbastanza frequenti ed è un reperto che non trovo riferito da altri in questa forma di anemia. Le loro granulazioni sono in realtà un poco più grandi e più decisamente ossifile che non siano abitualmente le granulazioni ε. Da una comunicazione orale del prof. G. Boccardi rilevo che tali elementi sono stati da lui riscontrati nel sangue d'individui gravemente deperiti nelle loro condizioni generali, e sopratutto in casi di sifilide ereditaria, e che egli ritiene tali elementi come cellule eosinofile con granulazioni più piccole ed alquanto meno ossifile del normale. Data quest'ultima ipotesi, che cioè gli elementi polinucleari piccoli da me riscontrati sieno da considerarsi come cellule eosinofile, la percentuale di queste nel sangue del bambino da me studiato sarebbe del 4-6 per cento, cioè nella proporzione pressochè normale

Abbastanza frequenti, specie in alcuni preparati, sono degli speciosi elementi mononucleari enormi, della grandezza fino a 5-8 corpuscoli rossi normali messi l'uno accanto all'altro, con nucleo oligocromatico e protoplasma debolissimamente basofilo ed enormemente largo. Mi sembra poter interpretare questi elementi come veri macrofagi, anche perchè mi è parso nell'interno di uno di essi nella prima serie dei preparati di poter riconoscere l'esistenza di un corpuscolo rosso.

Questa osservazione trova conforto in ciò che dice v. Jaksch, che nel sangue dell'anemia pseudoleucemica si riscontrano cellule bianche racchiudenti nel loro protoplasma corpuscoli rossi o frammenti di essi.

Infine non ho potuto riscontrare elementi da interpretarsi come Mastzellen

Sulla base dell'osservazione clinica e del reperto del sangue intratteniamoci alquanto a discutere sulla forma di anemia che ci è occorso di osservare e studiare.

Tanto l'esame semiologico come quello del sangue non lasciano alcun dubbio che nel caso in parola trattasi di una forma tipica di anemia pseudoleucemica, o anemia splenica infettiva.

Il caso clinico occorsomi credo presenti del resto una certa importanza considerato da parecchi punti di vista.

Anzitutto risalta la sua importanza per l'età del soggetto colpito. Secondo la statistica dei 24 casi registrati da Monti e Berggrün fino al 1892, e secondo anche le successive osservazioni riferite, come per esempio le 4 riportate dal Concetti nel suo resoconto statistico e le quattro ultimamente riferite, due da Modigliano e due da Jemma, l'età massima dei colpiti sinora registrata non ha superato i tre anni e mezzo. Il mio bambino contava già 5 anni compiuti, ed anche volendo tener conto che la malattia si era iniziata già da 8 mesi innanzi, si tratterebbe sempre di un soggetto in cui la malattia ebbe inizio in un'età superiore a quella di tutti i casi finora riferiti Sicchè non è giusta la conclusione di Luzet, che oltre i due anni non si osservi più la pseudoleucemia infantum.

Circa la patogenesi del morbo nel mio caso, abbiamo completo silenzio dei dati anamnestici. Niente rachitismo pregresso, niente lue ereditaria, che sono le due condizioni morbose più frequentemente incolpate nella genesi della pseudoleucemia infantile, nè tanto meno un' infezione malarica pregressa. L'ingorgo delle glandole linfatiche esterne, nel mio caso, come in generale in tutti quelli riferiti, è abbastanza modico od appena rilevabile.

Io ricordo del resto altri tre casi di questa malattia da me osservati circa quattro anni or sono, e che debbono clinicamente rientrare nel quadro morboso in parola (quantunque non mi fosse stato permesso di farne oggetto di ricerche sistematiche sul sangue) in soggetti rispettivamente di 11 mesi, 1 ½ e 2 ½ anni, in due dei quali non esisteva nessuna notevole tumefazione glandolare. Due di questi tre bambini soltanto erano in pari tempo rachitici. Di modo che debbo con Monti e Berggrün convenire, che non sono soltanto le alterazioni indotte nel sistema osseo dal rachitismo, come ammettono Senator, Hausse, Hock e Schlesinger, Fox ed altri, la condizione essenziale della pseudoleucemia, pur condividendo pienamente l'opinione che questa sia sempre una malattia secondaria.

Circa l'ipotesi di una probabile autointossicazione di origine intestinale, o addirittura di una infezione da *bacterium coli* o da altri microrganismi, specie da quelli risiedenti nell'intestino (Concetti, Marfan, Jemma), manca qualsiasi dato per poterla mettere in discussione nel mio caso, sia pel reperto negativo dell'esame batteriologico del sangue, e sia perchè viene recisamente negata dai genitori la preesistenza alla malattia in parola nel bambino di disordini di più o meno lunga durata da parte del tubo digerente

Circa la diminuzione del contenuto emoglobinico, evidente nel mio caso, essa non offre nulla di notevole da segnalare, perocchè, come è noto, nessuna caratteristica differenziale esiste con le altre forme di anemie gravi nei bambini.

Cospicua è la diminuzione del numero dei globuli rossi. Ho ottenuto nel mio caso delle cifre abbastanza basse di 1,532,000 nel primo esame e di 2,272,000 nel secondo esame. Del resto v. Jaksch aveva notato nell'anemia pseudoleucemica una cifra di molto inferiore (di 820,000 globuli per mmc.).

La leucocitosi e specie la forma dei leucociti riscontrati nel mio caso si presta poi sotto varî punti di vista ad importanti considerazioni.

Nel bambino in parola a 17 giorni di distanza si è riscontrato un aumento così spiccato di leucociti da essere passati da 8,000 a 24,000 leucociti per mmc. Ciò, se non giustifica l'opinione di coloro che ammettono essere la *pseudoleucemia infantum* un gradino precursore della leucemia, nella quale può fatalmente talvolta terminare, dimostra per lo meno che parecchi punti di contatto esistono tra queste due forme morbose. Ciò tanto più se noi ci facciamo a considerare la presenza sempre costante di un certo numero di mielociti e di parecchi corpuscoli rossi nucleati nel sangue dell'anemia pseudoleucemica.

Potrebbe negli elementi polinucleari piccoli da me riscontrati, e che mi hanno colpito per la loro abbondanza, specie in alcuni preparati della 2ª serie, risiedere un carattere peculiare della forma di anemia da me studiata?

È quello che ulteriori ricerche in numerosi altri casi potranno assodare. Certo nel mio caso la loro presenza rappresenta un reperto caratteristico di segnalata importanza. Che se essi debbono interpretarsi come cellule eosinofile in involuzione in rapporto con l'avanzatissimo grado di anemia del mio caso, è una ipotesi che a me incombe soltanto di avanzare.

È un reperto del resto che non trovo segnalato da nessuno, perocchè Ehrlich non parla che di *cellule eosinofile mononucleari*, che interpreta come *mielociti eosinofili*.

Da quanto sono venuto esponendo, parmi potersi desumere le seguenti considerazioni generali sulla base del caso clinico occorsomi:

1° *L'anemia pseudoleucemica infantum* può riscontrarsi in soggetti fino al 5° anno della vita.

2° In essa trattasi prevalentemente di una linfocitemia, nonostante faccia in generale difetto un ingorgo, almeno notevole, dei ganglî linfatici esterni.

3° Nel sangue del mio caso, oltre al solito reperto (oligocitemia, povertà emoglobinica, numerosi linfociti, ecc.), risalta sopratutto una scarsezza enorme di cellule eosinofile tipiche. Si trovano invece parecchi elementi polinucleari piccoli, i quali, per i caratteri delle rispettive granulazioni, possono considerarsi o come piccoli polinucleari neutrofili (Ehrlich), o come cellule eosinofile piccole con granulazioni più piccole delle ordinarie e meno decisamente ossifile delle *alpha*, caratteri dipendenti forse dalle gravi condizioni generali del soggetto. In questa ultima ipotesi le cellule eosinofile si troverebbero in proporzione pressochè normale (4-6 %).

4° La presenza di parecchi mielociti è l'indizio della partecipazione al processo del midollo osseo.

5° Nello stesso senso parla la presenza dei corpuscoli rossi nucleati, il cui reperto è abbastanza caratteristico nel sangue del mio caso, sebbene non possa per questo dedursi, come vollero Alt e Weiss, che le cifre da essi raggiunte sorpassano le cifre osservabili in altre forme di anemia, e persino nella leucemia.

6° Non mi è riuscito di constatare nuclei in fase cariocinetica in questi corpuscoli rossi nucleati, come osservarono Alt e Weiss.

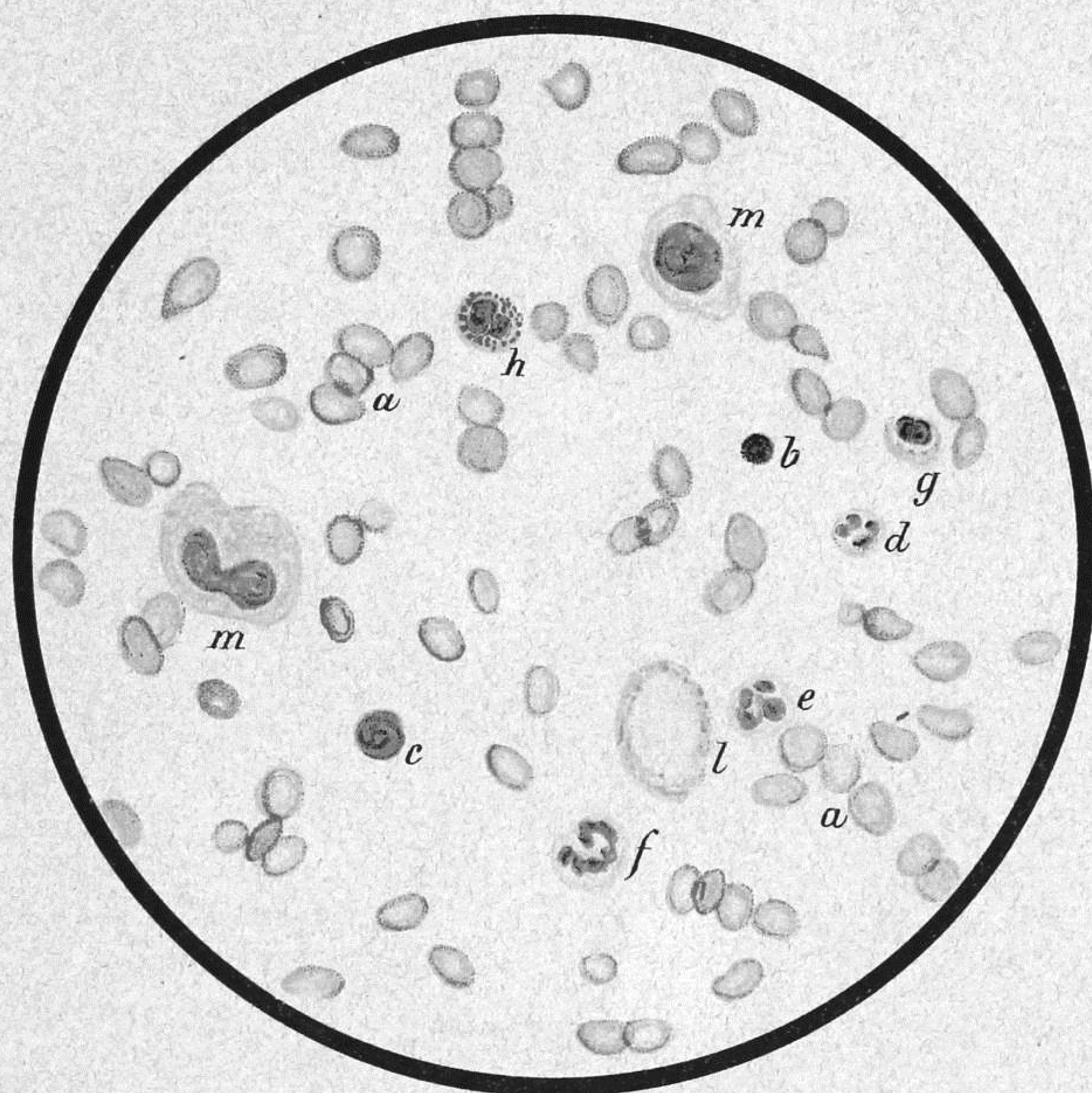
7° Notevole è anche la presenza di speciali elementi mononucleari enormi (macrofagi ?).

LETTERATURA.

1. A. Baginsky. Archiv f. Kinderheilk. XIII. Bd., 1891.
2. Id. Lehrbuch der Kinderkrankheiten. VI. Aufl. 1899.
3. Hock e Schlesinger. Hämatologische Studien. Beitr. zur Kinderheilk. 1892.
4. Hayem. *Du sang et ses altérations anatomiques.* Paris, 1889 — Gaz. des Hôpit., 1889, n. 113.
5. Id. *L'anémie des nourissons.* Gaz. des Hôpit., 1889, n. 30.
6. v. Jaksch. *Ueber Leukämie und Leukocytose im Kindesalter.* Wiener klin. Wochenschr., 1889, p. 435, 456.
7. Id. *Ueber Diagnose u. Therapie der Erkrankungen des Blutes.* Prag. mediz. Woch., 1889, n. 22, 23 e 1890, n. 31-33.
8. Id. Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. V. Aufl., 1901.
9. Luzet. *Études sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudo-leucémique.* Thèse. Paris, 1891.
10. Id. *L'anémie infantile pseudo-leucémique.* Archives génér. de médec. 1891, I.
11. Somma L. *Dell'anemia splenica infantile.* Napoli, 1884.
12. Somma G. *Dell'anemia splenica infettiva.* Atti del Primo Congresso Pediatrico italiano, 1891, p. 88.
13. Audeoud. *Anémie infantile pseudo-leucémique.* Traité des maladies de l'enfance di Grancher, Marfan e Comby, vol. II, p. 98.
14. Cardarelli. Congresso medico di Genova, 1890.
15. Concetti. Resoconto statistico dell'insegnamento della Pediatria in Roma per gli anni scolastici 1896-97 e 1897-98.

16. Di Lorenzo. Archivio italiano di Pediatria, 1890.
17. F. Fede. Comunicazione all'Accademia medico-chirurgica di Napoli, 1889.
18. Id. La Riforma Medica 1888-89 (Lezioni inaugurali).
19. Id. La Pediatria, 1893, n. 1.
20. F. Fede e Guida. *Ricerche sulla leucemia.* Atti del primo Congresso Pediatrico italiano. 1891, pag. 124-25.
21. Fischl. Prag. mediz. Wochenschr., 1894, n. 1.
22. Fox. Soc. med. di Londra. Febbraio 1892.
23. Gabbi e Barbacci. *Ricerche sull'etiologia della pseudo-leucemia.* 5° Congresso di medicina interna in Roma, 1892.
24. Marfan. *Considérations sur les anémies du nourisson et en particulier sur l'anémie splénique pseudo-leucémique.* Archives de Médecine des Enfants. 1898, p. 713.
25. Mya e Trambusti. *Contributo allo studio dell'anemia splenica infantile.* Lo Sperimentale, 1892, IV.
26. Modigliano. *Due casi di anemia splenica infantile.* La Pediatria, 1898, n. 3.
27. Monti e Berggrün. *Die chronische Anämie im Kindesalter.* Leipzig, 1892.
28. Pianese e Gianturco. *Anemia splenica infantile.* Gazz. degli Ospedali, 1892, p. 1284, n. 139. V. a. Gazzetta delle cliniche. Napoli, anno III, n. 20.
29. Alt e Weiss. *Anaemia infantilis pseudoleucaemica.* Centralbl. f. die med. Wissenschaften, 1892, n. 24-25.
30. Ehrlich e Lazarus. *Die Anämie*, I Th., Wien, 1898 (Nothnagel's Handbuch).
31. Lazarus. *Die Anämie*, 2. Th., Wien, 1900 (Nothnagel's Handbuch).
32. Pappenheim. *Ueber Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung.* Zeitschr. f. klin. Medic., Bd. 39, 1900.
33. Senator. *Zur Kenntniss der Leukämie u. Pseudoleukämie im Kindesalter.* Berl. klin. Wochenschr., 1882, n. 35.
34. Geissler e Japha. *Anämie mit lymphämischem Blutbild.* Jahrb. f. Kinderheilk. 52. Bd., Ergänzungsheft, pag. 572, 1900.
35. Monti. *Kinderheilkunde in Einzeldarstellungen.* I. Bd., VII. H. Das Blut u. seine Erkrankungen, 1899, p. 650.
36. L. Unger. Lehrb. der Kinderkrankheiten. Leipzig-Wien, 1901, p. 381.
37. N. Pane. *La leucemia*, 2ª edizione. Napoli, 1897, v. nota a pag. 90.
38. Boccardi. Riforma Medica, 1897, vol. III, pag. 108.
39. Dominici. *Septicémie expérimentale et hématies nucleés.* Presse Médic., 27 febbr. 1897.
40. T. Guida. *L'anemia splenica come entità morbosa.* Riforma Medica. 1901, vol. I, numeri 24-25-26.
41. Henoch. *Vorlesungen über Kinderkrankheiten.* VIII. Aufl., Berl. 1895, p. 804.
42. Loos. Wien. klin. Wochenschr., 4., 27, 1891.
43. Id. Jahrb. f. Kinderheilk., 39. Bd., 1895, p. 331.
44. Raudnitz, Fischl, Epstein, v. Jaksch in Prag. Mediz. Wochenschr., 19., 6, 1894.
45. F. Müller. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. patholog. Anatomie. 5., pag. 553, 601, 1894.
46. Arneth. Hämatologischer Befund zu W. v. Leube: *Ueber einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes.* Deutsches Archiv f. klin. Medic. 69. Bd., 3. u. 4. H., 1901, p. 331.
47. Grünberg. Virchow's Archiv. 163. Bd., 1901.
48. Jemma. La Clinica Medica Italiana. Aprile 1901.
49. Mensi. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino. 1891, n. 6.
50. Id. Nuovo contributo allo studio della pseudoleucemia splenica infantile. Riforma Medica, n. 133, Giugno 1892.
51. De la Hausse. Zur Casuistik der Anämia splenica. Inaug. — Diss. München, 1890.
52. Geissler e Japha. Beitrag zu den Anämien junger Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk., 1901, 53. Bd., p. 639.
53. Biedert e Fischl. Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Stuttgart, 1902, pag. 199.

Oc: 3 Koristka tubo 16
Obb: 8 diametri 475.



a – *globuli rossi normali*
b – *piccolo linfocito.*
c – *grosso linfocito.*
d – *piccolo polinucleare.*
e – *polinucleare di medie dimensioni.*
f – *grosso polinucleare.*
g – *normoblasto.*
h – *cellula eosinofila.*
l – *mielocito.*
m – *mononucleari enormi*

Lit. P. Caselli e C.i Via Lata, Roma.

II.

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. BIGNAMI

Contributo alla dottrina della degenerazione grassa

per il dott. ERNESTO CAVAZZA.

(*Continuazione; v. num. prec.*).

In un terzo gruppo (*C*) sono comprese quelle ricerche che sono state fatte da Carbone per vedere se durante la trasformazione dell'albumina in grasso si riscontri qualche prodotto intermedio fra l'albumina e il grasso.

In un quarto ed ultimo gruppo (*D*) si possono raccogliere alcune osservazioni fatte in condizioni speciali in cui non si può escludere l'intervento dei microorganismi: tali sono la formazione della adipocera nei cadaveri, la formazione di grasso durante l'invecchiamento e la macerazione del formaggio, ed anche l'esperienza di Hofmann.

***

Dobbiamo ora occuparci di queste varie ricerche fatte a sostegno della classica dottrina di Virchow e farne la critica per vedere quale valore abbiano e se anche quelle che sono passate come pienamente dimostrative, e che continuano ad essere considerate come tali anche dai più recenti trattatisti siano realmente al disopra di ogni critica. In questo studio dovremo necessariamente occuparci anche delle ricerche fatte per dimostrare la possibilità di una trasformazione fisiologica dell'albumina in grasso, poichè i due problemi si completano a vicenda.

***

(*A*). Non mi occuperò che di volo delle ricerche fatte da Pettenkofer e Voit e dal solo Voit per dimostrare la possibilità che dall'albumina si formi del grasso. poichè si tratta di esperienze fatte in condizioni fisiologiche e quindi, anche ammesso che il grasso potesse formarsi dai proteici, non ne scenderebbe come conclusione necessaria che la stessa trasformazione si debba verificare in condizioni patologiche. Ad ogni modo anche queste ricerche lasciano aperto l'adito alla critica. Ciò è importante per dimostrare quanto siano incerte, come ben nota il Bottazzi, le basi su cui poggiano le odierne cognizioni sul bilancio materiale accettate dal maggior numero dei fisiologi.

Le conclusioni di Pettenkofer e Voit sono principalmente basate sopra due ordini di osservazioni:

1° In animali alimentati con carne magra essi trovarono un aumento di peso, ed inoltre essi trovarono negli escreti tutto l'N introdotto mentre il C non era completamente eliminato. Essi ammisero perciò che la molecola dell'albumina si scindesse nell'organismo in un gruppo azotato eliminato cogli escreti, ed uno senza N, il grasso, ritenuto nell'organismo.

2° Negli animali alimentati con quantità eccessiva di idrati di C non si forma grasso, mentre invece se ne forma nell'alimentazione ricca di idrati di C, purchè sia mista.

A queste ricerche rispondono bene non solo le obiezioni, ma anche le esperienze di Pflüger. Egli fa notare come i calcoli di Pettenkofer e Voit partono da un preconcetto erroneo sulla composizione elementare della carne magra. Voit infatti calcola che il rapporto fra l'N e il C nella carne magra sia = 1:3.68, mentre esso è secondo Pflüger = 1:3.22 ovvero, secondo Rübner = 1:3.28. Ora rifacendo i calcoli con queste cifre Pflüger ha trovato risultati completamente opposti.

Ma anche la seconda serie di ricerche non è esente da giuste critiche. Infatti, anche trascurando la osservazione comune riguardante l'ingrassamento artificiale dei suini e delle oche, deve ritenersi con Pflüger che le ricerche non siano punto dimostrative. Infatti gli animali di Pettenkofer e Voit non erano affatto iperalimentati, poichè in 19 delle 22 esperienze essi non potevano digerire completamente, e nelle altre 8 esperienze, in cui coll'alimentazione mista vi fu aumento di peso, il calcolo esatto del bilancio materiale mostra un'assoluta indipendenza tra la quantità di grasso neoformato e la quantità dei proteici introdotti.

Pflüger pertanto venne alla conclusione che dagli idrati di C e non dall'albumina si produce grasso, e che, nell'alimentazione mista, l'aumento del grasso è in relazione soltanto colla ingestione degli idrati di C e dei grassi, ma non dell'albumina.

Per debito d'imparzialità dobbiamo ricordare che Cremer con una ricchissima alimentazione carnea nel gatto riscontrò che una parte del C introdotto non veniva eliminata, ed egli considerò questo fatto come segno di una formazione di grasso dall'albumina. Il suo gatto eliminò in media per giorno gr. 11.2 di N. e gr. 31.2 di C. Secondo il rapporto N:C::1:3.2 a gr. 11.2 di azoto corrisponderebbero gr. 35.2 di C. Essendo quindi eliminati solo gr. 31.2 di C. restano per giorno gr. 4.5 di C, cioè per 7 giorni gr. 31.5. Cremer fa il computo anche del glicogeno contenuto nella carne e lo calcola come contenente gr. 18 di C Il resto del C che non viene eliminato, cioè gr. 13.5 verrebbe perciò depositato come grasso.

Questa esperienza, secondo il Tigerstedt, che nel suo recentissimo trat-

tato di fisiologia rileva l'incertezza di tutti i dati riguardanti la possibilità di una trasformazione dell'albumina in grasso, non deve essere accettata, sia per la brevità con cui viene citata, sia perchè discorda da quelle molteplici ed accurate di Pflüger.

Del resto non c'è molto da aspettarsi da queste ricerche sul ricambio materiale: vi sono, mi pare, troppe cause di errore. Innanzi tutto la incertezza sul rapporto fra l'N e il C nella carne, la difficoltà di ottenere una carne perfettamente priva di grasso, ed oltre a ciò il contenuto di essa in glicogeno, che esiste in quantità molto variabile, ed anche qualche errore inevitabile dovuto ai metodi di ricerca: tutte queste sono cause che lasciano ben poca speranza di risultati soddisfacenti.

Forse si potrebbe ottenere qualche risultato un po' più costante, nutrendo gli animali da esperimento con carni di animali uccisi dopo una inanizione protratta, che ha per scopo di far scomparire il grasso ed il glicogeno contenuto nelle carni.

***

Per quanto riguarda la questione della formazione del grasso nel latte, ne rimando la trattazione al capitolo VI in cui saranno esposti anche i risultati delle mie ricerche su questo argomento.

***

Hofmann facendo sviluppare una certa quantità di uova di mosconi (Muscida vomitoria) sopra sangue coagulato, vide che le larve contenevano una maggior quantità di grasso di quello contenuto nelle uova e nel sangue.

Non possiamo opporre a questa esperienza che la critica già mossale da Pflüger, che cioè in essa entrino in giuoco per operare questa trasformazione i microorganismi.

In prova di questa possibilità si possono addurre anche le ricerche dello stesso Voit il quale vide aumentarsi notevolmente il contenuto in grasso in carne conservata per lungo tempo (3 mesi e mezzo) ad una temperatura di 40°.

Che del resto nell'esperienza di Hofmann debba intervenire l'attività biologica dei microorganismi, è dimostrato anche dal fatto che le analisi comparative fatte da Liebermann e da altri, sulle uova di pollo e sui pulcini, non hanno mai dimostrato alcun aumento del contenuto in grasso.

***

(*B*) Bauer fece ricerche su un solo cane nel quale, dosando per mezzo di un apparecchio di Voit i gas della respirazione prima e durante l'avvelenamento per Ph, vide che diminuiva di circa la metà l'eliminazione del carbonio

e l'assorbimento di ossigeno. Inoltre vide quasi raddoppiarsi la quantità di N emesso colle orine e ne concluse che nell'avvelenamento da Ph si ha una distruzione dell'albumina del corpo, di cui il nucleo azotato viene emesso colle orine, il nucleo non azotato, cioè il grasso, si accumula nel corpo.

Come prova di ciò addusse il fatto che il suo cane (notisi che era un cane *giovane e ben nutrito*) dopo essere stato sottoposto a 13 giorni di digiuno, presentava, nonostante che alla sezione apparissero consumate le riserve del grasso, una degenerazione grassa intensa che egli descrive con parole iperboliche: « Höchst auffällig ist die grosse Schmierigkeit aller Organe, die Hände waren nach der Sektion ganz mit Fett überzogen, und aus dem Blute schwammen Fettaugen in grosser Menge ».

Questo unico esperimento è stato per molto tempo considerato come decisivo per dimostrare la trasformazione dell'albumina in grasso. Ma mentre non tardarono a rilevarsi i difetti della parte dell'esperienza riguardante il ricambio materiale nell'avvelenamento da Ph, nessuno si è mai occupato di controllare l'esperienza per la parte relativa alla degenerazione grassa. Un solo accenno trovasi nel recente lavoro di Rosenfeld nel quale si riporta l'osservazione che i polli denutriti, avvelenati col Ph, non presentano degenerazione grassa del fegato.

Pflüger e Lo Monaco notano che avendo Bauer avvelenato l'unico cane con una quantità eccessiva di Ph, le modificazioni dell'eliminazione di anidride carbonica e dell'assorbimento dell'O. dipendono dallo stato preagonico.

Che i risultati di Bauer sul ricambio materiale non siano attendibili, ha dimostrato Lo Monaco con esperienze fatte con l'apparecchio di Luciani e Piutti. Egli ha dimostrato infatti che il fosforo non modifica sensibilmente nè l'assorbimento di O, nè la eliminazione di anidride carbonica e ne conclude che il consumo del grasso non subisce una diminuzione e che queste ricerche non forniscono alcun appoggio alla questione della formazione del grasso dalla decomposizione dell'albumina. L'aumento di N, eliminato colle orine, aumento osservato anche prima di Bauer, da Storch e confermato da Cazeneuve, Starch, Kost e Munzer, sarebbe, secondo Lo Monaco, un indice della disintegrazione delle sostanze albuminose, di cui abbiamo la riprova nei fatti necrobiotici, che si riscontrano negli organi in via di degenerazione.

Quanto alla seconda parte delle osservazioni di Bauer, si può dire che essa non ha alcun lato scevro di critica, sia pel modo con cui venne condotta l'esperienza, sia pel modo poco preciso con cui essa vien riferita, sia infine pel reperto anatomo-patologico. Egli innanzi tutto non ci dice nulla del peso dell'animale al principio dell'esperienza; dice soltanto che il cane è diminuito di 5 chilogrammi dal principio dell'esperienza alla morte. Ora è assai problematico che un cane *grosso, giovane e ben nutrito*, come egli

dice, avesse consumato le sue riserve di grasso dopo 13 giorni di digiuno. Anzi, basandosi sui risultati di varii sperimentatori, quali Hofmann, Falck e Schöndorff, e sui miei proprii, deve ritenersi il contrario. Risulta dalle comuni esperienze sul digiuno che si può in generale ritenere come completamente consumato, o quasi, il grasso del corpo, quando il peso dell'animale sia ridotto di circa un terzo. Ora per un grosso e ben nutrito cane 5 chilogrammi di diminuzione paiono pochi.

Egli in secondo luogo non precisa la quantità di Ph somministrata, poichè non ha notato quanto il cane ne avesse vomitato.

Quanto al reperto anatomo-patologico, si deve supporre o che il cane si fosse nutrito ad insaputa dello sperimentatore, ovvero che esso fosse talmente grasso da costituire per esso una perdita per così dire trascurabile, quella di 5 chilogrammi dal peso primitivo. Se non si ricorre a tale ipotesi resta assolutamente inesplicato il fatto, poichè le esperienze da me fatte con ogni precauzione, e che più tardi riferirò, hanno dato risultati del tutto opposti.

Quando esporrò le mie ricerche non limitate ad un solo cane, ma estese a ben 7 cani, di cui alcuni trattati in modo identico a quello praticato da Bauer, a sette topi bianchi e ad una cavia, si comprenderà ancor meglio come le esperienze di Bauer, che pur sono state considerate come uno dei capisaldi a sostegno della dottrina della origine dei grassi dall'albumina, non abbiano, a mio credere, alcun valore.

* * *

Analoghe, in certo modo, a quelle di Bauer, sono le ricerche dello Stolnikow il quale osservò degenerazione grassa diffusa nelle rane dopo averle private dei corpi adiposi, avvelenandole con Ph.

Non mi trattengo su queste esperienze, ma soltanto noto la impossibilità di una completa privazione artificiale del grasso negli animali: basti ricordare che resta del tessuto adiposo nel midollo osseo, nei cavi orbitarii, nel tessuto sottocutaneo, ecc.

* * *

Anche le esperienze di Leo, confermate più tardi dal Polimanti sono state considerate fino a questi ultimi tempi come una prova decisiva della possibile trasformazione dell'albumina in grasso. Egli si propose il problema di vedere se in seguito all'avvelenamento da Ph si abbia un aumento assoluto del contenuto in grasso. Egli prese perciò tre gruppi di sei rane ciascuna e determinò la quantità assoluta e percentuale del grasso in esse contenuto, facendo l'estratto etereo.

Nel primo gruppo che non avvelenò, e che pesava gr. 252, trovò gr. 3,437 di grasso = 1,364 per cento.

Nel secondo gruppo, che avvelenò con fosforo, e che pesava gr. 278, trovò gr. 4,171 di grasso = 1,500 per cento.

Nel terzo gruppo che uccise contemporaneamente a quelle avvelenate e che pesava gr. 246, trovò gr. 3,249 di grasso = 1,320 per cento.

L'aumento (0,137 per cento) del grasso nelle esperienze di Leo è veramente poco dimostrativo, tantochè, secondo Pflüger, non si potrebbe nemmeno escludere che la piccola differenza fosse dovuta agli errori del metodo. Oltre a ciò egli obbietta, basandosi sopra esatti calcoli del suo allievo Nerking, che dal glicogeno contenuto in gran copia nelle rane in quella stagione poteva essersi formato del grasso.

Vediamo ora quali risultati abbiano dato le ricerche di altri sperimentatori che le hanno controllate. Innanzi tutto lo Schmitt ebbe risultati affatto opposti sperimentando in giovani piccioni avvelenati con Ph: egli vide in generale diminuire nei giovani piccioni della stessa razza la quantità del grasso, da 3,91 per cento a 3,5 per cento e da 2,13 per cento a 1,83 per cento.

Interessantissime sono a questo proposito le esperienze fatte da F. Kraus e da lui riferite all'ultimo congresso di patologia ad Hamburg (1).

Le esperienze di Kraus sono una controprova di quelle degli sperimentatori precedenti, ed hanno su quelle il vantaggio di esser fatte su mammiferi e di essere più complete, in quanto che in esse è calcolata la quantità di grasso contenuta in varii organi prima e dopo l'avvelenamento.

Kraus vista la discrepanza fra i risultati dei varii sperimentatori, e convinto della reale importanza che avrebbero avuto le esperienze di Leo a sostegno della dottrina di Voit, pensò di ripeterle. Egli ha sperimentato sui topi facendo il dosaggio del grasso col metodo di Liebermann,

Egli prese cinque topi normali alimentati in modo diverso e di vario peso ed ha trovato una quantità di grasso che oscilla tra 29 e 14 per cento. Il fegato pesava circa 1|19 del peso totale dell'animale ed il suo contenuto in grasso variava, prima dell'avvelenamento, dal 12 al 5 per cento.

Dopo l'avvelenamento da fosforo, egli osservò che il grasso contenuto « in toto » nel corpo dell'animale era diminuito, fino a discendere ad una quantità oscillante fra 7,9 e 4,1 per cento. Da questo primo fatto egli deduce la prima conclusione: « che la perdita del grasso deve, per lo meno, superare una eventuale lipogenesi. »

All'esame del fegato degenerato Kraus osservò che esso pesava in media 1|9 del peso totale, e che il suo contenuto in grasso oscillava dal 37 al 7,5 per cento; in generale può dirsi che il fegato dell'animale era

(1) Esse mi sono capitate quando mi accingevo a controllare in animali superiori le esperienze di Leo.

tanto meno ricco di grasso, quanto meno ricco di grasso era il corpo dell'animale prima dell'esperienza.

Dopo l'avvelenamento per Ph e florizina può dirsi che una quantità che oscilla da 1[5 a 1[2 del grasso totale del corpo si trova accumulato nel fegato. I depositi di grasso che circondano gli organi sessuali, il peritoneo ed il sottocutaneo sono consumati ed egli da ciò conclude: « Che nell'avvelenamento da Ph e florizina il grasso degenerativo è (per lo meno in massima parte) proveniente dai depositi di grasso.

*
* *

(*C*) Sono state fatte anche ricerche chimiche sopratutto per vedere se durante la supposta trasformazione dei proteici in grasso fosse possibile di scoprire un prodotto intermedio di questa trasformazione. Le più importanti ricerche in proposito sono quelle di Carbone. Egli studiando la degenerazione grassa che si produce nell'avvelenamento da Ph e negli infarti anemici, trovò per mezzo di ricerche chimico-analitiche che la formazione del grasso è preceduta da un aumento notevole della lecitina. Egli ne concluse che la lecitina è un prodotto intermedio, un termine di passaggio tra l'albumina e il grasso.

A sostegno di questa ipotesi egli adduce il fatto che, iniettando lecitina nel circolo portale si trova un aumento di grasso nel fegato. Ricerche precedenti di Heffter però erano giunte a conclusioni opposte; egli infatti avrebbe trovata in diminuzione la lecitina, ma Carbone obbietta che tale reperto è dovuto al fatto che le esperienze di Heffter furono fatte nelle fasi più avanzate dell'avvelenamento, mentre la quantità della lecitina cresce sopratutto in principio.

Comunque stiano le cose, le ricerche di Carbone non sono, secondo il parere dei più, molto dimostrative. Innanzi tutto è incerto che la lecitina sia realmente un prodotto intermedio fra l'albumina e i grassi, poichè ad esempio: Hoppe Seyler crede che tale prodotto di passaggio sia rappresentato da idrati di C, e sopratutto da glicogeno e da zucchero di latte. Inoltre non è dimostrato (supposto che realmente la lecitina sia in aumento nei processi di degenerazione grassa) che essa non aumenti del pari anche nei processi infiltrativi.

Quanto all'aumento di grasso che si trova nel fegato in seguito ad iniezione di lecitina nel circolo portale, può opporsi che tale aumento sia dovuto ad un risparmio del grasso che si trovava precedentemente nel fegato.

*
* *

(*D*). Resta ora in favore della origine del grasso dall'albumina un gruppo di processi speciali che accenneremo appena, poichè dalla maggioranza

degli autori si ritiene che una gran parte nella decomposizione dell'albumina, vi abbiano i microorganismi. Tra questi processi i principali sono: quello della formazione dell'adipocera; quello della macerazione del formaggio e quello dell'aumento dei grassi nelle larve di moscone sviluppatesi su un terreno di nutrizione costituito da albumina. Di quest'ultimo processo abbiamo già precedentemente parlato.

*
* *

La questione relativa alla genesi dell'adipocera nei cadaveri posti nell'acqua o in luoghi umidi e privi di aria, si dibatte da oltre un secolo senza che ancora possa dirsi risoluta, senza cioè che si sia d'accordo nel considerarla come una trasformazione postmortale dell'albumina in grasso, ovvero come un trasporto in altre sedi del grasso preesistente nei comuni depositi di esso.

Si trovano di fronte nel sostenere le due ipotesi contrarie, autori di grande valore. Così Bichat, Gibbes, Quain, Cohnheim, Virchow, Voit e Kratter sostennero la trasformazione del tessuto muscolare in grasso, mentre Wetherill, Güntz, Hoppe-Seyler, Nencki, Erman, Hofmann, Ludwig e Zillner considerarono l'adipocera come derivante dal grasso preformato.

Le ricerche chimiche hanno dimostrato che l'adipocera in gran parte risulta di acidi grassi liberi e propriamente di quelli che si trovano normalmente nell'organismo umano: acido oleico, palmitico e stearico, con piccola parte di saponi di questi acidi con potassio, sodio e ammoniaca.

Zillner a sostegno dell'ipotesi della migrazione del grasso nei luoghi precedentemente occupati dai muscoli, riferisce il suo reperto di grasso libero e contenuto nel sangue nei primi stadi della putrefazione. Tale osservazione fu confermata da Tamassia e da Hofmann.

Senza addentrarci troppo nella oscura questione della genesi dell'adipocera, possiamo dire che molti fatti inducono a ritenere che essa derivi dai grassi preesistenti per una specie di migrazione. In tal senso parlano tanto il reperto sopra riferito di Zillner e di altri, quanto la composizione chimica dell'adipocera, ed il fatto che da nessuno è stata mai descritta ad esempio la trasformazione in adipocera di organi interni, ma soltanto si è trovata nei muscoli degli arti, e, cosa notevole, esclusivamente nei cadaveri di individui grassi.

Secondo i reperti di Strassmann, anzi, nella grande maggioranza dei casi si osserva nettamente la corrispondenza della massa di adipocera al tessuto sottocutaneo. Egli tuttavia ammette la sua origine dall'albumina, solamente perchè ritiene come provata la trasformazione fisiologica e patologica dell'albumina in grasso.

Pflüger e gli altri sostenitori della impossibilità della formazione dei

grassi dall'albumina, fanno notare inoltre come, anche ammesso che l'adipocera sia un prodotto di trasformazione dell'albumina dei muscoli, il fatto non avrebbe valore teoretico, poichè avviene in presenza dei microrganismi della putrefazione (Salkowsky-Nägeli). Deve notarsi tuttavia un fatto che parlerebbe contro l'intervento dei microorganismi nel processo; Voit ha osservato la produzione di adipocera anche in cadaveri posti in acqua di calce, in condizione cioè sfavorevole allo sviluppo di germi. Tale reperto è stato peraltro contraddetto dalle ricerche di Duclaux.

Ricorderemo infine il reperto di blocchi di adipocera, di cui lo strato superiore risulta chiaramente dal tessuto sottocutaneo, mentre lo strato inferiore si addentra negli spazii prima occupati dai muscoli, il che dà l'idea che il grasso sovrastante si sia infiltrato, potrebbe dirsi, « suo pondere » attraverso il tessuto sottoposto.

Pur facendo la restrizione che possano nella produzione dell'adipocera avere una parte i microorganismi, credo, che le condizioni speciali del terreno in cui è stato inumato il cadavere, e del cadavere stesso che deve essere grasso, la posizione in cui l'adipocera si presenta e che spesso sottostà al tessuto grassoso preesistente e quindi in rapporto colle leggi della gravità, e, d'altro lato, la grande resistenza che offrono i grassi alla putrefazione, tanto che essi si sono trovati negli scavi inalterati anche dopo dei secoli, possano farci pensare con fondamento che si tratti di una infiltrazione, quasi direi di una sostituzione di grasso al muscolo che è più soggetto alla putrefazione.

D'accordo con ciò sta il fatto che i connettivi di sostegno, che sono gli ultimi a soggiacere ai processi putrefattivi, si vedono spesso, all'esame microscopico dell'adipocera, conservati, sì da costituire una specie di trama.

*
* *

Per quanto riguarda l'aumento del contenuto in grasso durante l'invecchiamento e la macerazione del formaggio, tutti sono d'accordo nel ritenere che questo aumento di grasso provenga da una trasformazione operata dall'attività biologica dei microrganismi, che entrano in questo processo di macerazione. Le ricerche di Blondeau tendenti a dimostrare questa neoformazione di grasso nell'invecchiamento del formaggio di Roquéfort, sono state contraddette dalle numerose esperienze di Kellner, il quale nega in modo assoluto tale aumento di grasso nell'invecchiamento del formaggio.

III.

Nella enumerazione delle principali ricerche fatte a sostegno della dottrina di Voit e di quella di Virchow, che alla prima è intimamente legata, abbiamo dovuto necessariamente, nel fare la critica delle sin-

gole esperienze, citare anche la maggior parte dei fatti che ad esse contraddicono. Dobbiamo però accennare in breve a qualcun'altra delle principali esperienze che tendono a dimostrare come la degenerazione grassa debba essere interpretata in modo diverso da quello in cui era intesa da Virchow.

* * *

Un fatto importante è stato messo in luce da L. Daddi, esaminando in cani avvelenati con Ph le modificazioni del contenuto in grasso dell'estratto etereo della linfa.

Egli già in due lavori precedenti si era occupato delle modificazioni quantitative del grasso nella linfa e nel sangue durante il digiuno di breve e di lunga durata, ed era giunto alle seguenti conclusioni:

1. Nella prima settimana di digiuno si trova un aumento del peso dell'estratto etereo del sangue dovuto in parte all'aumentato consumo di grasso, in parte alla diminuzione dei processi ossidativi.

2. La linfa contiene maggior quantità di estratto etereo del sangue.

3. In condizioni fisiologiche sembra che il grasso sia assorbito dai suoi depositi e passi in gran parte nei vasi linfatici e da questi nel sangue.

4. Dopo la legatura del dotto toracico diminuisce nel sangue la quantità dell'estratto etereo.

5. Verso il 14° giorno di digiuno si ha una prima diminuzione della quantità dell'estratto etereo, che poi si mantiene quasi costante per un un certo tempo; più tardi, dopo un tempo variabile si ha una nuova diminuzione che continua fino alla morte.

Partendo dal concetto che il contenuto di grasso della linfa, è, per così dire, l'indice del trasporto di grasso dai comuni depositi agli organi, inquantochè il grasso si versa nel sangue passando per la linfa, egli pensò di instituire nuove ricerche sull'estratto etereo della linfa tolta dal dotto toracico in animali avvelenati con Ph, per contribuire alle conoscenze ancora incerte sulla origine del grasso nei processi degenerativi.

Il Daddi venne alle seguenti importanti conclusioni:

1. Nell'avvelenamento da Ph vi è un aumento dell'estratto etereo della linfa, aumento che dura per un tempo variabile da otto a trenta ore e che non può essere paragonato ai fugaci aumenti che si osservano in condizioni fisiologiche, e che non dipende dalla quantità della colesterina, ma dall'aumento quantitativo del grasso.

2. Anche nel sangue si nota lo stesso aumento, quando non sia praticata la legatura del dotto toracico, mentre diminuisce generalmente allacciando il dotto toracico.

Mi sembra inutile insistere sulla importanza di questo reperto, che dimostra in modo evidente come dai depositi di grasso nell'intossicazione

fosforica avvenga un passaggio di grasso dal tessuto adiposo alla linfa ed al sangue e da questo ai tessuti: la diminuzione della temperatura che egli notò nei suoi animali, e che starebbe a provare la diminuzione dei processi di ossidazione organica, risponde bene alla obiezione che il grasso trasportato dal sangue venga utilizzato come combustibile, e che quindi non rimanga nei tessuti in via di degenerazione.

*
* *

Orgler in un lavoro uscito in questi ultimi giorni, dopo aver notato come numerosi fatti abbiano scossa la teoria della trasformazione degli albuminoidi in grasso, ha fatto ricerche sul timo dell'uomo e del vitello per vedere se vi sia una neoformazione di grasso nel noto processo di degenerazione a cui va incontro tale glandola.

Dalle ricerche di Kaiserling è dimostrato che in alcune alterazioni patologiche, che si considerano come metamorfosi adiposa o degenerazione grassa, si trovano gocciole apparentemente simili a gocciole adipose. Esse però si distinguono nettamente da quelle che si osservano nel tessuto grassoso sottocutaneo e nell'infiltrazione grassa, per la loro composizione chimica che è analoga al protagone per il contenuto in Ph, e per i loro caratteri fisici, poichè sono anisotrope. Müller considera questi granuli come prodotti di passaggio nella trasformazione dell'albumina in grasso.

Orgler non ha aggiunto nulla sulla natura chimica di tali granuli, ma ha portato un contributo alla dottrina della metamorfosi grassosa. Il cuore, il fegato e i reni non essendo adatti a darci una nozione dell'aumento delle sostanze solubili in etere, l'autore intraprese le sue ricerche sul timo, il quale contiene soltanto gocciole di grasso anisotrope, e può essere studiato tanto in istato normale, quanto nello stadio di degenerazione grassa.

Egli determinò il contenuto di Ph come pirofosfato acido di magnesia nel timo quando ancora non presenta gocciole anisotrope, e quando si presenta in istato di forte degenerazione grassosa. Egli trovò che nelle glandole della seconda serie vi era un leggerissimo aumento di anidride fosforica (gr. 0,023) corrispondente ad un aumento in grasso di gr. 0,7386.

Ne concluse giustamente che, se si trattasse di una formazione di grasso dall'albumina, si dovrebbe avere un forte aumento di grasso, e se con Müller si ritiene essere il protagone un prodotto di passaggio fra l'albumina e il grasso, si dovrebbe accanto all'aumento di grasso avere anche un notevole aumento di anidride fosforica. Ciò invece non si verifica, ed inoltre il lieve aumento della quantità assoluta del grasso, si spiega col fatto, che, essendo scomparsa una gran parte dell'albumina dalle cellule, deve essere avvenuto un piccolo aumento dei rimanenti componenti su 100 gr. di sostanza.

Perciò, Orgler acutamente conclude, non essendo il grasso venuto dal di fuori, nè neoformato nella cellula, resta come unica spiegazione che il grasso preesistente nelle cellule del timo, ma non visibile, per esempio la mielina, per alterazioni speciali della cellula sia divenuto visibile coi mezzi ottici. Non si può dire con quale specie di alterazione si abbia a fare.

*
* *

Da ripetute ricerche chimiche si era da lungo tempo (anche prima di Virchow) dimostrato come il grasso che si riscontra nei processi degenerativi, abbia la stessa composizione chimica del grasso che fisiologicamente si riscontra nello stesso animale. Credo anzi di poter aggiungere, basandomi sopra numerose osservazioni fatte su animali e nella scuola di anatomia patologica dimostrativa, che non solo per il punto di fusione, che è il risultato della varia quantità di oleina, palmitina, stearina, ecc., che entra nella composizione del grasso, ma persino per la « nuance » data al grasso dai lipocromi, si trova nella grande maggioranza dei casi una perfetta corrispondenza.

Questi fatti potevano già, fino ad un certo punto, gettare un po' di luce sulla origine del grasso nei processi degenerativi, poichè poteva ritenersi come probabile che un grasso derivante da una scomposizione dell'albumina avesse caratteri specifici speciali. È noto d'altra parte che mentre con un'alimentazione variata solo entro certi limiti un animale conserva le qualità specifiche del proprio grasso, con una alimentazione, invece, in cui sia esclusivo o prevalga un grasso speciale, il grasso del corpo assume in parte i caratteri fisici e chimici del grasso contenuto nei cibi. Potendosi ottenere questa sostituzione artificiale del grasso di un animale con un'altra specie di grasso, era interessante vedere negli animali così trattati quale composizione chimica avesse il grasso contenuto in organi degenerati.

Le prime ricerche in proposito furono fatte da Lebedeff, il quale alimentando animali con olio di lino, vide, dopo averli avvelenati con Ph che il grasso contenuto negli organi degenerati era in gran parte olio di lino.

Ricerche più estese e veramente interessanti sono quelle fatte da Rosenfeld e da lui riferite al Congresso di medicina interna a Berlino (1897).

Egli dimostrò che dopo l'avvelenamento da florizina non si trova nel fegato alcun *deficit* di albumina e che, d'altra parte, l'albumina decomposta non può aver dato luogo alla formazione di grasso. Infatti mentre la parte contenente N compare negli escreti, la parte contenente C viene adoperata a coprire la perdita di zucchero che è grandissima in questo avvelenamento da florizina.

In secondo luogo egli, dopo aver fatto, con un prolungato digiuno, consumare il grasso di un cane, lo alimentò con grandi quantità di grasso di

castrato, e dopo un certo tempo vide le riserve del grasso ricche di grasso di castrato. Anche nel fegato osservò del grasso di castrato che poi faceva consumare mediante il digiuno.

Avvelenando poi con florizina e con Ph gli animali, egli osservò che il grasso negli organi degenerati era per il 50 per cento grasso di castrato, e ne concluse che il grasso era di origine infiltrativa.

In una seconda serie di ricerche Rosenfeld dimostrò che, coll'avvelenamento da Ph, mentre nei polli ben nutriti si produce una degenerazione grassa del fegato, nei polli magri essa non si osserva.

In terzo luogo egli vide che una cagna lattante alimentata con latte magro dopo essere stata per lungo tempo sottoposta ad una alimentazione a base di grasso di castrato, segregava nel latte grasso di castrato, ed il burro fatto con questo latte aveva nettamente l'aspetto e i caratteri del sego; il grasso del latte quindi può provenire dai depositi del corpo.

Vedremo in seguito come i risultati di Rosenfeld, concordino, punto per punto, con quelli che, con mezzi diversi, ho potuto ottenere anch'io.

*
* *

Molte altre osservazioni si potrebbero qui ricordare a sostegno della ipotesi che il grasso che si riscontra nei processi degenerativi è di origine infiltrativa: così ad esempio il fatto che gli organi nella degenerazione grassa da Ph aumentano notevolmente di volume, di consistenza e di peso, ciò che non sarebbe facilmente spiegabile ammettendo che il grasso si formi a spese dei proteici del protoplasma. Ricorderò pure il fatto che in certi stati cachettici gravi, invece della comune atrofia marantica, si trova, quando si fa l'alimentazione sottocutanea, ad es., nel fegato, uno stato che, dal punto di vista anatomo-patologico rassomiglia a quello di una intensa degenerazione grassa.

IV.

Abbiamo visto nella breve esposizione dei fatti che sono stati addotti in appoggio della derivazione dei grassi dall'albumina, come nessuno di essi resista in modo assoluto alle critiche, e come ad ognuna delle esperienze che stanno a favore della dottrina di Virchow se ne oppongano altre più dimostrative.

A favore poi della tesi che il grasso degenerativo sia di origine infiltrativa, abbiamo visto come militano fatti veramente importanti che risultano dalle ricerche di Rosenfeld, di Daddi, di Kraus, di Sata, di Orgler, ecc.

La opposizione in cui stanno adunque le varie ricerche eseguite a favore e contro la dottrina di Virchow per quanto riguarda la origine del grasso nei processi degenerativi, mi hanno indotto a controllare alcune fra le principali ricerche, e cioè quelle di Bauer che, senza esser mai state ri-

petute, furon sempre considerate e lo sono tuttora, come decisive, e quelle di Rosenfeld per le quali ho seguito un metodo totalmente diverso.

Ho cercato di portare anche il mio modesto contributo alla conoscenza della origine del grasso del latte, ed ho intrapreso anche lo studio della secrezione delle glandole sebacee; su questo ultimo argomento però non ho dati sufficienti che, per ora, permettano di trarre sicure conclusioni.

Mi ero proposto di controllare le esperienze di Leo, quando, nei resoconti del Congresso di patologia tenuto ad Amburgo, ho letto il lavoro di Kraus che mi aveva preceduto in questa ricerca.

Le ricerche da me fatte per controllare quella unica di Bauer si sono limitate a ciò che riguarda la degenerazione grassa, poichè quelle che riguardano il ricambio materiale sono state sottoposte alla critica di varii autori, i quali le hanno infirmate.

Alcune fra le mie ricerche sono state condotte (per quanto è consentito arguire dalla non abbastanza precisa relazione che l'autore fa della sua esperienza) nello stesso modo di quella di Bauer, altre in modo diverso: tutte peraltro hanno dato gli stessi risultati, che sono in aperta discordia con quelli di Bauer. In generale però ho cominciato l'avvelenamento quando i miei animali avevano perduto circa 1/3 del loro peso primitivo, potendosi considerare soltanto allora consumata la maggior parte delle loro riserve di grasso.

Il Ph è stato somministrato sotto varie forme: per via ipodermica in soluzione oleica, e talora iu soluzione eterea per escludere una infiltrazione del solvente, ovvero per via gastrica sotto forma di pillole, cioè con due pezzetti di formaggio fresco a cui interponevo il Ph e che poi attaccavo comprimendoli. La dose, come verrà esposto, era varia a seconda della taglia e della specie di animali da esperimento.

La sintomatologia dei cani avvelenati è stata varia a seconda della dose ed anche della via di somministrazione del Ph. Essi presentavano, anche con piccole dosi di veleno, misantropia, anoressia, frequentemente sete, tendenza a rincantucciarsi, sopore. Anche quando le dosi di veleno furono elevate, i sintomi gravi si manifestavano soltanto dopo un giorno o due. Nei cani avvelenati per via gastrica si ebbero frequentemente fenomeni gravi a carico del tubo gastroenterico (melena, vomiturazioni di muco denso e talora sanguinolento): di questi sintomi furono poi trovate le cause col riscontro di alterazioni anatomo-patologiche corrispondenti.

I topi bianchi si mostravano intrattabili; spesso divenivano mordaci anche quelli che prima si lasciavano prendere senza pericolo, stavano continuamente nascosti sotto la paglia ed i trucioli della loro gabbia, e, quantunque voracissimi per natura, rifiutavano il cibo che loro si offriva.

Le mie esperienze relative al controllo della esperienza di Bauer si sono estese a sette cani, a sette topi bianchi e ad una cavia; ma, ad evi-

tare ripetizioni colla esposizione di esperienze completamente simili, ne riporto alcune soltanto delle principali.

Cavia n. 1 (1). — È presa in esperimento il 20 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
20 Ottobre	. . . . .	gm. 455	Si lascia a digiuno.
20–29 »	. . . . .	. .	id.
30 »	Ph in olio . . . . gm. 0,002	gm. 325	
31 »	» » . . . . . » 0,003	. .	La cavia è agli estremi.
1 Novembre	» » . . . . . » 0,003	. .	
2 »	. . . .	gm. 310	La cavia muore.

Reperto necroscopico. — È completamente scomparso il tessuto adiposo in tutto il corpo.

Il midollo osseo è esclusivamente rosso. Il fegato è di consistenza normale, di colorito rosso oscuro e non presenta la benchè minima degenerazione grassa.

All'esame microscopico della raschiatura del fegato si osservano gli elementi in evidente stato di rigonfiamento torbido, ma con pochissime goccioline adipose. Lo stesso reperto si ha nella raschiatura del rene; gli epiteli dei tubuli contorti presentano goccioline adipose finissime in scarsa quantità, e sono in stato di rigonfiamento torbido.

Topo bianco n. 7. — È preso in esperimento il 7 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
7 Ottobre	. . . .	gm. 295	È lasciato a digiuno.
8–14 »	. . . .	. .	id.
15 »	Ph sciolto in olio . . gm. 0,003	» 215	id.
16 »	Id. id.	. .	id.
17 »	Id. id.	. .	id.
18 »	. . . .	gm. 205	Il topo si trova morto.

Reperto necroscopico. — Sono completamente scomparse le riserve di grasso in tutto il corpo e persino intorno ai testicoli. Il fegato e il rene non presentano all'esame macroscopico degenerazione; i lobuli epatici sono nettamente distinti, ma hanno il colorito rosso-bruno normale.

All'esame microspico si rileva una degenerazione scarsissima del fegato i cui elementi appaiono rigonfi. Nel rene non si riscontra la minima presenza di grasso.

NB. Avendo osservato come tanto nella cavia n. 1 quanto in questo topo n. 7 la morte avvenisse dopo tre soli giorni di avvelenamento, ho provato a sottoporre questi piccoli animali ad un digiuno un po' meno protratto perchè potessero resistere più a lungo agli effetti del Ph. Infatti Jaksch dice che l'avvelenamento cronico produce una degenerazione grassa più intensa, quantunque però aggiunga che si è trovata degenerazione grassa anche dopo poche ore soltanto dalla intossicazione.

(1) Gli animali da esperimento sono contrassegnati dal numero che portano nel mio protocollo.

Topo bianco n. 8. — È preso in esperimento il 21 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
21 Novembre	. . . .	gm. 225	Si lascia a digiuno.
22-27 »	. . . .	. .	
28 »	Ph sciolto in olio . . gm. 0,002	gm. 165	
30 »	Idem. . . » 0,003	. .	
31 »	Idem. . . » 0,002	. .	La sera il topo è moribondo.
1 Dicembre.	Idem. . . . » 0,003	gm. 155	Il topo si è trovato morto la mattina.

Reperto necroscopico. — Depositi del grasso del tutto scomparsi anche nel midollo osseo. Manca qualsiasi degenerazione grassa del fegato e del rene.

All'esame microscopico si nota la presenza di goccioline nelle cellule epatiche, ma nulla negli epitelii renali.

NB. — Per brevità non si riportano i diarii dei topi n. 9, 10, 11, poichè presentarono i fatti espressi nelle precedenti esperienze. Riporto invece il diario del topo n. 12 poichè in esso il Ph. fu somministrato per via gastrica.

Topo bianco n. 12. — È preso in esperimento il 21 ottobre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
21 Ottobre	. . . .	gm. 280	È tenuto a digiuno.
22-27 »	. . . .	. .	id.
28 »	Ph in 1 pillola di formaggio gm. 0,01	gm. 225	
29 »	id.	. .	
30 »	. . . .	. .	Non mangia, è molto abbattuto.
31 »	. . . .	gm. 210	Si trova morto.

Reperto necroscopico. — È quasi scomparso del tutto il sottocutaneo, ma non completamente nel dorso; il midollo osseo è rosso.

Il fegato presenta una degenerazione grassa evidente solo in qualche punto della superficie, in corrispondenza dei quali il tessuto epatico si presenta leggermente variegato con strie di un colorito giallognolo.

Nel rene non si vede degenerazione grassa.

All'esame microspico del fegato si osserva una leggerissima infiltrazione grassa, laddove il fegato aveva conservato il suo colorito normale, e soltanto in corrispondenza delle piccole strie giallastre gli elementi si mostrano pieni di fine goccie adipose. Ma siamo ben lungi dal reperto che si può trovare nei topi di controllo avvelenati senza che fossero sottoposti a digiuno o sottoposti ad un digiuno breve.

Non riporto il diario del topo n. 13, perchè non solo concorda precisamente con quello riferito pel topo n. 12, ma può dirsi che meno evidente fosse l'aspetto variegato in giallo di alcune piccole zone del fegato. Certo però deve ammettersi che l'azione del Ph. è più fortemente sentita per via gastrica che per via ipodermica.

* * *

Cane n. 3. — Entra in esperimento il 9 novembre 1901. Abbaja continuamente, tantochè si è dovuto sottoporre nei primi giorni ad iniezioni di morfina 0,04, 0,06 p. d.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
9 Novembre	. . . .	kgm. 7,200	È lasciato a digiuno.
10-22 »	. . . .	. .	id.
23 »	Ph. sciolto in olio colorato gr. 0.004	kgm. 4,950	id.
24 »	id. » 0.004	. .	id.
25 »	id. » 0.005	. .	id.
26 »	id. » 0.005	. .	id.
27 »	id. » 0.005	. .	È estenuato.
28 »	id. » 0.005	kgm. 4,650	id.
29 »	id. » 0.005	. .	id.
30 » . . - .	id. » 0 005	kgm. 4,500	La sera muore.

Reperto necroscopico. — Sono quasi del tutto scomparse le riserve del grasso. Il midollo osseo è rosso. Non si presenta macroscopicamente la benchè minima degenerazione grassa nè del fegato, nè dei reni, nè dei muscoli. Il fegato non è aumentato, nè di volume, nè di consistenza.

All'esame macroscopico si vedono negli elementi epatici fine gocciole adipose in piccola quantità. All'esame del rene non si riscontra la presenza di grasso negli epitelii dei tubuli. Gli elementi del fegato e del rene presentano un rigonfiamento torbido manifesto.

Cane n. 9. — Entra in esperimento il 25 febbraio 1902. È sottoposto per il solo primo giorno ad una iniezione di morfina gm. 0. 05.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
25 Febbraio	. . . .	kgm. 6,800	È tenuto a digiuno.
26 »	. . . .	. .	id.
18 Marzo	. . . .	. .	id.
19 »	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0,02	kgm. 4 800	id.
20 »	id. » 0.02	. .	id.
21 »	. . . .	. .	Il cane ha emesso sangue per le feci.
22 »	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0,03	kgm. 4,650	Continua l'emissione di melena. È agli estremi.
23 »	. . . .	. .	È morto.

NB. Il cane è stato sottoposto ad un digiuno più prolungato, poichè per ben due volte (il 3 e l'11 marzo) è potuto uscire dal suo canile ed entrare in un altro dove ha mangiato qualche cosa.

Reperto necroscopico. — Non si riscontra traccia del grasso del mesenterio, dell'omento, del sottocutaneo, del midollo, ecc. Il fegato si presenta di un colorito rosso oscuro; non aumentato di volume, nè di consistenza; la capsula anzi si raggrinza facilmente. Non si vede traccia di grasso all'esame macroscopico in nessun organo.

All'esame microscopico si osservano nelle cellule epatiche goccioline adipose in discreta quantità. Più scarse ancora sono quelle che si riscontrano negli epitelii renali in cui sono più visibili nei tubuli contorti. Anche qui si nota un rigonfiamento torbido più evidente però nei tubuli contorti che nel fegato.

Senza riferire per esteso i diarii dei cani n. 4 (avvelenato con Ph per via ipodermica a dosi più elevate del n. 3 variabili da 0.02 a 0.03) n. 7 (avvelenato per via gastrica con eguali dosi del n. 9) e n. 5 avvelenato con etere fosforato per eliminare una infiltrazione dell'olio della soluzione di Ph, perchè hanno presentato lo stesso reperto dei cani di cui abbiamo riportato il diario, espongo il risultato di due ricerche comparative fatte sopra due piccoli cani gemelli. (N. 6 e n. 7).

Cane n. 6. — Entra in esperimento il 15 dicembre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
16 Dicembre	.. ..	kgm. 3,900	Si lascia a digiuno.
17–28 »	.. ..	..	Il giorno 25–26–27 si dà colla sonda olio colorato cmc. 30: in parte vomitato, in parte emesso pel retto.
29 »	Ph 0.01 disciolto in olio cmc. 10	kgm. 3,100	
30 »	Id. id.	..	
31 »	Ph 0.02 sciolto in olio cmc. 10	kgm. 2,950	Olio colorato colla sonda gastrica cmc. 30.
1 Gennaio 1902 . . .	Id. id.	..	
2 »	.. ..	..	
3 »	.. ..	kgm. 2,850	La sera il cane muore.

Reperto necroscopico. — Si notano residui di olio colorato nei luoghi dove furono praticate le iniezioni. Il grande omento contiene ancora una piccola quantità di grasso, ma gli altri depositi ne appaiono del tutto privi. Il fegato è duro, un po' pallido e presenta un leggero grado di degenerazione grassa apprezzabile anche all'esame macroscopico. Nel rene e nel cuore non si vede degenerazione ad occhio nudo. All'esame microscopico le cellule epatiche contengono una quantità abbastanza notevole di fini granuli di

grasso ed alcune ne sono gremite. Anche il rene presenta degenerazione grassa dei tubuli contorti.

Cane n. 7. — Entra in esperimento il 15 dicembre 1901.

Data	Dosi e modo di somministrazione del Ph.	Peso	Osservazioni
16 Dicembre	. . . . .	kgm. 4,350	Si lascia a digiuno.
17-28 »	. . . .	. .	
29 »	Ph. gm. 0.01 sciolto in olio cmc. 1	kgm. 3,700	
30 »	Ph. gm. 0.02 id.	. .	

NB. I sintomi generali in questo cane sono stati più gravi che nel n. 6.

Reperto necroscopico. — È totalmente scomparso il grasso dei comuni depositi. Il fegato non è aumentato di volume nè di consistenza. È di un colorito rosso scuro e non si vede traccia di degenerazione grassa. I reni anemici, ma senza degenerazione grassa. L'intestino tenue è cosparso di numerosissime emorragie puntiformi e contiene piccoli grumi di sangue coagulato.

All'esame microscopico si nota una quantità minima di gocciole adipose nel fegato e nel rene.

Dalle esperienze riferite si possono trarre le seguenti conclusioni:

1° Animali sottoposti ad un digiuno protratto sino a che siano quasi totalmente consumate le loro riserve di grasso, non presentano, avvelenati con Ph, degenerazione grassa evidente negli organi in cui tale degenerazione è ordinariamente più manifesta;

2° Animali digiunanti a cui si somministra del solo grasso per via gastrica e per via ipodermica presentano una degenerazione grassa abbastanza manifesta, quindi negli organi degenerati avviene un trasporto del grasso dato come alimento;

3° In animali di controllo tenuti a digiuno solo per poco tempo, fino a che si possa ritenere scomparso il grasso contenuto fisiologicamente nei visceri interni, si ha una degenerazione grassa intensa, il qual fatto conferma l'ipotesi che si tratti di una infiltrazione di grasso dai depositi che erano solo in piccola parte consumati.

*
* *

NB. Abbiamo visto però come ordinariamente si trovi una certa quantità di grasso negli elementi degenerati anche dopo un digiuno protratto sino a che il peso dell'animale sia ridotto di circa un terzo. Il fatto

è tuttavia spiegabile anche senza che si debba ricorrere alla ipotesi che il grasso si sia formato *in situ* per una trasformazione dei proteici degli elementi. Non si può infatti spogliare del tutto un animale del suo grasso, poichè esso non potrebbe resistere, vivendo a spese dell'albumina del proprio corpo, all'azione del Ph, la quale si manifesta soltanto dopo un certo tempo. È lecito quindi ammettere che quelle tracce di grasso che si riscontrano costantemente provengano da quei residui del grasso preesistente che non si possono far scomparire: vedremo in seguito come altre esperienze autorizzino a dare questa ipotesi come un sicuro dato di fatto. Non è necessario insistere sulle differenze che corrono fra i risultati che ho ottenuto io con quindici esperienze, e quelli riferiti da Bauer su di una sola esperienza, nè mi pare soverchia presunzione il ritenere che le esperienze numerose da me fatte valgano ad infirmare anche questa parte dei risultati ottenuti da Bauer. Per spiegare i quali è necessario ammettere, come ho detto altrove, o che il cane su cui ha fatto le sue osservazioni Bauer abbia potuto di nascosto nutrirsi, o che fosse talmente grasso da essergli rimasta, anche dopo il digiuno, una quantità notevole di grasso che potè trasportarsi negli organi in via di degenerazione.

V.

Partendo dalla nozione della grande affinità che hanno per i grassi certe sostanze come il Sudan III, il bleu di chinoleina (cianina) la radice di alcanna, l'azobenzolo, ecc., che, come ha dimostrato Juckuff, colora di per sè il grasso in rosso, pensai di utilizzare questa proprietà per lo studio della questione relativa all'origine del grasso nei processi degenerativi.

L'acido osmico sarebbe stato un reagente prezioso, ma la sua tossicità non può permetterne l'uso, l'azobenzolo è pure tossico, la chinoleina non mi ha dato buoni risultati, mentre è riuscito veramente prezioso il Sudan III. Sono stato indotto ad usare questa sostanza colorante anche dalla osservazione che ho potuto fare che essa possiede la proprietà di colorare oltre ai grassi neutri, anche gli acidi grassi ed i saponi, il che mi portava a ritenere che il grasso potesse mantenersi colorato, anche attraverso le varie modificazioni chimiche che subisce durante l'assorbimento operato dall'epitelio intestinale. Con questo colore ho ottenuto nei cani e meglio ancora nei topi una colorazione rossa del sottocutaneo, del mesenterio, del peritoneo e dell'omento.

Consultando però la letteratura ho riscontrato come Daddi avesse già notato questo fatto quando aveva indicato questo colore come un ottimo mezzo di colorazione del grasso in ricerche istologiche: egli aveva osser-

vato come, alimentando con grasso colorato vari animali (cavie, conigli, polli, piccioni) si potesse ottenere la colorazione del grasso del corpo,

Lindemann confermò la osservazione e tentò l'applicazione di questa proprietà per lo studio dell'origine del grasso nella così detta degenerazione grassosa: le sue ricerche in questo senso però non ebbero alcun successo soddisfacente.

Io invece, da una lunga serie di esperienze ho potuto concludere che con questo mezzo si può benissimo seguire il grasso degli alimenti attraverso le sue varie tappe, fino alla sua ultima localizzazione nei tessuti in via di degenerazione e nel latte. Mi sono valso quindi di questo mezzo per ripetere le esperienze di Rosenfeld relative alla origine del grasso che si riscontra nei processi degenerativi.

Ho alimentati i miei animali con olio di oliva o di mandorle dolci, e talora con sugna di maiale colorata intensamente con Sudan III che non ha azione tossica. La colorazione dei grassi veniva fatta macinando in un mortaio per lungo tempo il colore nell'olio o nel grasso, i quali si colorano con estrema facilità anche senza ricorrere all'aggiunta di alcool o etere, nei quali il colore è pure solubile, mentre ciò è necessario ad es., per il bleu di chinoleina.

Dopo pochi giorni gli animali così alimentati presentarono una colorazione più o meno intensa del grasso dei comuni depositi o talora persino del cavo orbitario, specialmente quando a questa alimentazione si era fatto precedere un periodo di digiuno collo scopo di consumare una parte delle riserve di grasso preesistenti. Il digiuno è poi indispensabile soprattutto prima della intossicazione fosforica per consumare quella quantità di grasso che si può trovare fisiologicamente nei visceri che degenerano, quantità di grasso che potrebbe confondersi col grasso degenerativo.

È da notarsi che non si può far mangiare agli animali per lungo tempo il solo grasso, ad es., la sugna colorata, poichè dopo al più un paio di giorni essi si rifiutano assolutamente di mangiarlo.

È necessario quindi mescolare l'olio colorato ad altri alimenti (formaggio, mica-panis, carne, ecc.) e ciò specialmente nei topi nei quali non si può ricorrere facilmente all'uso della sonda gastrica, come ho fatto invece spesse volte coi cani.

Riporto qui soltanto alcune delle mie esperienze per evitare inutili ripetizioni.

Topo bianco n. 1. — Preso in esperimento il 31 ottobre 1901. Si lascia a digiuno durante quel giorno e il 1° novembre.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
2 Novembre.	Grasso colorato di majale.	. . . .	Mangia avidamente.
3 »	Idem	. . . .	La sera rifiuta di mangiare il grasso.
4 »	Mica panis con olio colorato	. . . .	Si usa olio di oliva.
5 »	Idem	. . . .	
6 »	Formaggio in olio colorato.	. . . .	
7 »	Idem	. . . .	
8-9 »	Idem	. . . .	L'animale è tenuto a digiuno.
10 »	Idem	Ph in olio color. gm. 0.001 per via ipodermica.	La soluzione è al 2 ‰ (1/2 siringa).
11 »	Pane in olio colorato	Idem	L'animale mangia poco.
12 »	Idem	Ph in olio colorato 0.002.	Si inietta una siringa di Pravaz di olio fosforato.
13 »	Idem	Idem	L'animale non mangia più ed è molto abbattuto.
14 »	. . . .	. . . .	La sera l'animale muore.

Reperto necroscopico. — Il tessuto sottocutaneo è scarso, ma colorato in rosso. Nei luoghi dove furono praticate le ultime iniezioni di olio fosforato ne sono rimasti residui non assorbiti.

Aperta la cavità addominale si trova intensamente colorato in rosso il peritoneo, il mesenterio ed il grande omento. Il fegato è fortemente aumentato di volume e presenta una degenerazione grassa molto intensa; i lobuli sono nettamente distinti, ma non presentano il colorito giallastro proprio del fegato con degenerazione adiposa, ma un colorito rosso chiaro ben differenziabile dal colorito rosso-scuro proprio del fegato normale.

All'esame microscopico non si osserva degenerazione grassa dei reni, della milza, del cuore e dei muscoli.

Esaminando al microscopio a piccolo ingrandimento il mesenterio disteso in un portaoggetti, si osserva una quantità di goccıole adipose di cui alcune scolorate, altre di un rosso giallastro chiaro, ed alcune nettamente rosse.

All'esame a fresco della raschiatura del fegato si nota una intensa degenerazione grassa delle cellule epatiche; le singole goccie appaiono scolorate. Tuttavia, guardando uno strato piuttosto spesso della raschiatura, si nota un colorito roseo colla nuance propria del Sudan III. Per escludere che il colorito sia dovuto a sangue, si pone la raschiatura in infusione di acqua distillata per sciogliere la emoglobina. Il colorito persiste. Se però si

schiaccia il preparato, il colorito roseo si attenua, e schiacciandolo ancora di più scompare e si vedono le singole goccioline scolorate.

Nel rene si trova intensa degenerazione dell'epitelio dei tubuli; anche qui le singole goccioline adipose appaiono scolorate; ma uno strato spesso di raschiatura dà lo stesso reperto della raschiatura del fegato.

Si pesta in un mortaio il fegato e il rene, e, dopo averli lavati con acqua distillata, se ne fa l'estratto alcoolico-etereo, il quale si mostra nettamente rosso.

Si pongono per la fissazione i pezzi in liquido di Müller e sublimato.

Topo bianco n. 2. — È sottoposto all'esperimento il 10 novembre 1901 e lasciato a digiuno per due giorni.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
12 Novembre.	Sugna colorata	. . . .	
13 »	Id. e pane in olio colorato	. . . .	Non mangia più sugna.
14 »	Pane in olio di mandorle colorate.	. . . .	
15 »	Idem	. . . .	
16 »	Formaggio in olio di oliva colorato.	. . . .	
17 »	Idem	. . . .	
18-19 »	Si lascia a digiuno . . .	. . . .	
20 »	. . . .	Olio fosforato colorato 1/2 siringa.	La soluzione oleica di Ph. è la stessa che pel n. 1.
21 »	. . . .	Idem 1 siringa	
22 »	. . . .	Idem idem	
23 »	. . . .	. . . .	Si trova morto forse anche per una stretta datagli la sera innanzi dall'inserviente che ne era stato morso.

Reperto necroscopico e microscopico. — Coincide esattamente con quello del topo n. 1, soltanto anche il grasso del cavo orbitario è colorato e la degenerazione grassa è meno intensa, forse perchè il Ph ha spiegato per poco più di tre giorni soltanto la sua azione. In rapporto con ciò sta il fatto che l'estratto etereo degli organi è, quantunque indubbiamente rosso, meno colorato di quello del topo precedente. Anche l'esame della raschiatura del fegato, e in minor grado quello della raschiatura del rene, confermano il reperto riferito pel topo n. 1.

Per brevità non riporto i singoli diarii dei topi n. 3, 4 e 5, poichè il reperto anatomo-patologico macroscopico e microscopico sono stati costantemente eguali. Ricordo soltanto che un topo (n. 5) al quale furono date

dosi di Ph sciolto in olio colorato per via ipodermica di 0,002 per due giorni, di 0,003 nei due giorni seguenti, mostrò una degenerazione più grave degli altri.

Topo bianco n. 6. — Entra in esperimento il 22 dicembre 1901.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi del fosforo	Osservazioni
25-26 Dic. .	Sugna di majale colorata .	.. ..	Il 26 Dicembre non mangia sugna.
27-30 » .	Formaggio con olio colorato	.. ..	
31 Dic. 3 Gen	Albume d'uovo coagulato, pane grattato, carne lessa in olio colorato.	.. ..	
4-5 Gennaio .	Si lascia digiuno. . . .	.. ..	
6 »	Idem	Pillola di Ph gm. 0.005.	
7 »	Idem	Idem	
8 »	Idem	Idem	Il topo non mangia che parte della pillola.
9 »	Idem	.. ..	Il topo muore alla sera.

Reperto necroscopico. — Grasso dei comuni depositi rosso, ma molto scarso tranne sul dorso ove ne è rimasta una certa quantità.

Degenerazione grassa abbastanza intensa del fegato. Si nota nell'intestino un infiammazione emorragica.

All'esame microscopico si confermano i reperti delle precedenti esperienze.

Cane n. 1. — Entra in esperimento il 21 ottobre 1901. Pesa kg. 5,200. È tenuto a digiuno fino al giorno 29 ottobre incluso. Durante i primi giorni gli furono praticate iniezioni di morfina (gr. 0.04 — 0,05 p. d.) perchè abbaiava.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi di fosforo	Peso	Osservazioni
25 Ottobre. .	Sugna di maiale colorata	. . . .	kgm. 4.750	Ha vomitato gran parte del cibo.
26 » . .	Pane in olio d'olivo colorato.	. . . .	. .	
27 » . .	Idem.	. . . .	. .	Ha vomitato parte del cibo.
28 » . .	Iniezioni giornaliere di olio colorato cmc. 30 p. d.	. . . .	. .	
29 » . .	. . . .	Ph. sciolto in olio gm. 0.010.	. .	Rifiuta il cibo consistente in pane, formaggio, carne equina pestata ed olio colorato.
30 » . .	. . . .	Idem. gm. 0.010	. .	
31 » . .	Si somministrano 50 cmc. di olio colorato colla sonda gastrica.	Idem. » 0.015	. .	
1 Novembre .	Idem.	Idem. » 0.015	. .	Vomita l'olio.
2 »	Idem.	Idem. » 0.015	. .	Idem.
3 »	Idem.	Idem. » 0.015	kgm. 3.900	
4 »	. . . .	. . . .	. .	Si è trovato morto.

Reperto necroscopico. — È scarsissimo il tessuto sottocutaneo e quello dei comuni depositi di grasso. Si notano nei luoghi in cui furono praticate le iniezioni residui abbondanti dell'olio iniettato. Si osservano nel polmone e sopratutto nel lobo superiore destro chiazze colorate con Sudan III (embolie grassose). Il fegato è aumentato di volume, duro, poco degenerato in grasso, ha un colorito rosso-scuro, e mostra striscie di colorito roseo più chiaro. I reni pallidi presentano nella sostanza corticale strie gialle rossastre di degenerazione grassa.

All'esame microscopico del polmone si vedono nei punti corrispondenti alle embolie grassose grosse goccie di olio colorato. All'esame della raschiatura del fegato si vedono fine gocciole di grasso non colorato entro le cellule epatiche, le quali appaiono in istato di rigonfiamento torbido. I tubuli contorti del rene sono in preda ad un manifesto rigonfiamento torbido e mostrano una certa quantità di fine gocciole adipose. All'esame d'uno strato piuttosto grasso di raschiatura del fegato e del rene, si manifesta un co-

lorito rossastro persistente dopo la infusione in acqua distillata. L'estratto alcoolico etereo degli organi pestati si mostra colorato, ma non fortemente in rosso.

Cane n. 2. — È preso in esperienza il 24 ottobre 1901.

Data	Cibo somministrato	Modo di somministrazione e dosi di fosforo	Peso	Osservazioni
24 Ottobre. .	È lasciato digiuno . .	.. ..	kgm. 8.800	
25-31 » . .	Idem . .	.. ..	..	
1 Novembre.	Sugna di majale colorata	.. ..	kgm. 7.600	Ha vomitato.
2 »	Idem	.. ..	..	Si rifiuta di mangiare.
3-7 »	Pane in olio colorato .	.. ..	..	Mangia pochissimo.
8-12 »	Carne magra in olio colorato.	.. ..	..	L' animale mangia volentieri. La carne che gli si somministra è quella di una pecora morta per inanizione.
13-15 »	Carne magra - olio colla sonda gastrica gm. 50 pro die.	.. ..	..	
16-18 »	È lasciato a digiuno.	.. ..	..	
19 »	Idem . .	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0.02	kgm. 6.700	
20 »	Idem . .	Idem	..	
21 »	Idem . .	Ph in un pezzo di formaggio gm. 0.05	..	L'animale è depresso.
22 »	Idem . .	.. ..	kgm. 6.400	L'animale non mangia la pillola ed emette una certa quantità di melena.
23 »	.. ..	.. ..	kgm. 6.300	Muore.

Reperto necroscopico. — Tessuto adiposo rosso, ma scarsissimo. L'animale alla sezione presenta l'odore agliaceo caratteristico del Ph. Il fegato è duro, aumentato di volume e degenerato in grasso; non presenta però il colorito giallastro del fegato degenerato, ma un colorito rosso-chiaro diffuso che fa subito pensare che sia dovuto al Sudan n. III. I reni sono di colorito pallido e nella sostanza corticale presentano strie gialle rossastre.

Esame microscopico. — Conferma pienamente il reperto del cane precedente, ma la degenerazione grassa e le alterazioni cellulari sono più manifeste.

La raschiatura del fegato e del rene presenta il colorito rossastro del Sudan III quando si osservi in uno strato piuttosto spesso come nel cane n. 1.

Anche da questa seconda serie di esperienze mi pare si possano trarre conclusioni importanti a favore della origine del grasso che si trova nei

processi degenerativi, dal tessuto adiposo preesistente nei comuni depositi del corpo.

Analizzando i vari fatti trovati nelle varie esperienze, possiamo trarre le seguenti deduzioni:

1° Il grasso colorato con Sudan III contenuto negli alimenti viene assorbito dall'epitelio intestinale e va a depositarsi nei comuni depositi del grasso, conservando la sua caratteristica colorazione rossa. In altre parole la colorazione del Sudan III costituisce una specie di cachet che caratterizza il grasso sì da farcelo riconoscere attraverso le varie tappe in cui esso si sofferma.

2° La fisiologia del digiuno insegna come il grasso contenuto nei visceri interni è il primo ad essere consumato durante l'inanizione; è presumibile quindi che dopo il digiuno cui ho sottoposto i miei animali prima e durante l'intossicazione fosforica, il grasso contenuto fisiologicamente negli organi fosse consumato, e che quindi il grasso che vi si trova dopo l'avvelenamento, essendo colorato, provenga dai comuni depositi in cui si consuma gradatamente e soltanto dopo un digiuno protratto.

Resta quindi dimostrato come il grasso degenerativo, per lo meno in gran parte, sia il prodotto di un trasporto che avviene con un meccanismo che cercheremo di mettere in evidenza in seguito, dai depositi di grasso preesistenti nell'organismo agli organi in via di degenerazione, cioè in istato di rigonfiamento torbido e con alterazioni nucleari regressive.

*
* *

Non è possibile riconoscere all'esame microscopico diretto la colorazione delle goccioline adipose. Ciò deve avvenire per varie ragioni: innanzi tutto perchè il grasso colorato somministrato cogli alimenti, che si sofferma nei comuni depositi di grasso, non costituisce la totalità del grasso di questi depositi, ma si unisce col grasso che trovavasi precedentemente in essi e che verosimilmente ne attenua il colore.

In secondo luogo perchè la colorazione rosea del Sudan III non è tanto intensa da permetterne il riconoscimento nei granuli finissimi che si osservano nella degenerazione grassa: quest'ultimo fatto può mettersi in rilievo colla seguente esperienza:

Si prende una piccola goccia di olio colorato « al maximum » con Sudan III e si pone su un vetrino porta-oggetti. Lo si copre poi col copri-oggetti, schiacciando fortemente il preparato solo da un lato. Esaminando poi al microscopio il preparato si osserva un colorito rosso abbastanza intenso (sopratutto a moderato ingrandimento), laddove lo strato di olio è più spesso, poi il colorito gradatamente si attenua fino a scom-

parire quasi del tutto laddove la compressione sul copri-oggetti è stata più notevole.

Quantunque però la osservazione diretta non possa dimostrarci la colorazione delle fine gocce adipose, abbiamo un prezioso mezzo nella estrazione del grasso colorato degli organi degenerati frantumati, mediante la infusione prolungata e lo sbattimento in una miscela di alcool ed etere in parti uguali. Questo reperto conferma la osservazione riferita che gli strati di un certo spessore della raschiatura degli organi degenerati mostrano un colorito rosso persistente anche dopo prolungata infusione in acqua distillata.

Il fenomeno appare più evidente nei topi che nei cani: il topo risponde assai bene per queste esperienze per la sua voracità che permette di nutrirlo lungamente ed abbondantemente con olio colorato.

Ho detto come probabilmente l'attenuazione del colorito del grasso possa dipendere dal mescolarsi del grasso colorato al grasso preesistente nell'organismo.

Anche Rosenfeld riferisce che nelle sue esperienze non tutto, ma soltanto il 50 per cento del grasso degli organi degenerati era grasso di castrato.

Per spiegare questo fatto non è necessario ricorrere all'ipotesi che una parte del grasso degenerativo si sia formata *in situ.* Prima di tutto il digiuno a cui si sottopone l'animale non è tanto prolungato, che si possano ritenere scomparse le sue riserve di grasso preesistenti, e quindi, il grasso che si introduce colla alimentazione successiva si aggiunge al grasso primitivo, ma non lo sostituisce. Ciò è tanto più probabile (pel caso delle esperienze di Rosenfeld), inquantochè il grasso di castrato per il suo alto punto di fusione è di difficile assimilazione.

È anche da aggiungersi, in terzo luogo, come ho altrove notato, che non si riesce ad alimentare un animale che per pochissimo tempo col solo grasso, poichè dopo poco tempo esso si lascerebbe morir di fame piuttosto che mangiarne. Si può ricorrere alla sonda gastrica, ma, come ho potuto osservare spessissimo, i secreti e gli organi digerenti resi dalla precedente inanizione poco attivi, non digeriscono un prodotto di difficile assimilazione quale è il grasso. È necessario quindi mescolare il grasso con altri cibi dai quali presumibilmente si forma grasso che ha caratteri diversi da quello del castrato o, nel caso mio, da quello colorato.

È utilissimo a questo riguardo, come ho potuto fare nel cane n. 2, dar da mangiare all'animale da esperimento carne magra di animali morti di fame, la quale, è priva quasi completamente di grasso e di glicogeno.

Il grasso colorato che si poteva essere accumulato nel fegato prima dell'avvelenamento da Ph, deve essere consumato durante il digiuno a cui ho sottoposto gli animali prima di somministrare il Ph, senza lasciare

come residuo la sostanza colorante, poichè in numerose ricerche non ho potuto mai riscontrare, non solo negli organi interni, ma neppure nel tessuto sottocutaneo, il colore sotto forma granulare. Ciò prova come debba avvenire una specie di combinazione organica fra il grasso ed il colore, che può paragonarsi a ciò che avviene col grasso iodato che passa ad esempio nel latte conservando lo iodio, benchè la glandola mammaria non si lasci attraversare che da traccie di iodio o di ioduro di potassio.

Ad ogni modo non è ammissibile che quella scarsissima quantità di Sudan III, che fosse potuta rimanere dal poco grasso contenuto fisiologicamente nel fegato, fosse capace di comunicare all'estratto alcoolico-etereo ed alla raschiatura del fegato il colorito rossastro che talora era molto intenso.

VI.

La formazione del grasso del latte è stata fino da Virchow considerata come uno dei fatti più importanti in appoggio della dottrina, che ammette la possibilità che i grassi si formino dall'albumina.

Il grasso del latte si è ritenuto per molto tempo derivasse da una vera degenerazione degli elementi epiteliali della glandola mammaria, allo stesso modo che ancora si crede avvenga per la secrezione del sego dalle glandole sebacee.

Di tale avviso era Virchow ed è stata la massima parte degli autori successivi, anche dopo che Heidenhain ha calcolato come, se le cellule degli epiteli degenerati dovessero costituire gli elementi solidi del latte, la intera glandola mammaria dovrebbe riprodursi almeno cinque volte nelle 24 ore.

Senza addentrarci nelle varie ipotesi imaginate da Partsch, da Steinhaus, da Nissen e da altri, osserviamo col Luciani che apparirebbe strano che le glandole mammarie, a differenza delle altre glandole dell'economia, dovessero provvedere alla funzione a cui sono adibite per una metamorfosi regressiva dei loro elementi. Appare più logico, quindi, ritenere che esse formino i prodotti specifici del latte, assumendoli dalla linfa direttamente, ovvero anche trasformandoli o scegliendone alcuni ed altri no.

A sostegno di questa ipotesi sta il fatto che nella glandola mammaria, tranne i primi tempi in cui la secrezione lattea si stabilisce, non si sono riscontrati fatti di una degenerazione cellulare così notevole quale dovrebbe essere necessariamente se il grasso del latte si riproducesse per degenerazione e deiscenza degli elementi epiteliali della glandola mammaria; è necessario quindi, stabilito che non esiste una vera degenerazione di tali elementi epiteliali, vedere quale sia l'origine del grasso del latte.

Il fatto che la ricca alimentazione carnea eleva il contenuto in grasso del latte era stato messo in rilievo da Franz Simon fino dal 1846 e confermato poi da molti. Ssubotin, comparando il contenuto in grasso del latte di cagne alimentate copiosamente con carne, con quello di altre cagne alimentate con patate, vide come l'alimentazione carnea eleva grandemente il contenuto in grasso del latte.

Uguali risultati ebbero le osservazioni di Kemmerich e di I. Munk.

Pflüger obbietta che la alimentazione di soli idrati di C è di per sè insufficiente ai bisogni dell'organismo, mentre l'alimentazione ricca di sostanze albuminoidi è subito utilizzata dall'animale lattante; egli suppone quindi che il grasso del latte derivi dai comuni depositi del corpo.

Che il grasso degli alimenti potesse essere utilizzato per la secrezione lattea, è stato lungamente discusso. Pettenkofer e Voit osservarono che con una alimentazione a base di grassi diminuisce la quantità del grasso contenuto nel latte, se non si dà insieme una certa quantità di albumina negli alimenti. Lo stesso reperto ebbe nelle vacche il Kühn.

Il fatto è vero, ma non è, secondo me, giusta la interpretazione data ad esso da Pettenkofer e Voit. Essi ne dedussero che dalla sola albumina si formava il grasso del latte, e che, nella alimentazione mista il contenuto in grasso del latte aumentava non perchè il grasso degli alimenti entrasse a far parte del grasso del latte, ma perchè esso risparmia il consumo dei proteici, i quali possono in maggior copia essere utilizzati e trasformati in grasso.

È stato invece dimostrato il fatto che il grasso degli alimenti o dei depositi del corpo passa nel latte da vari sperimentatori.

Di Rosenfeld abbiamo esposto altrove le ricerche fatte nutrendo una cagna con grasso di castrato.

Winternitz ha trovato che alimentando animali con grasso di maiale iodato, il grasso del latte era pure iodato, mentre, come ha notato Caspari, iodio e ioduro di potassio non passano che in quantità minime nel latte.

Abbiamo detto della ipotesi di Pflüger che in speciali condizioni il grasso del latte possa venire dai depositi del corpo. A questa ipotesi a cui egli ha ricorso per fare la critica delle esperienze di Pettenkofer e Voit mancava però un appoggio sperimentale ed appunto perciò essa è stata considerata, ad esempio dal Bottazzi, come una critica di poco valore.

Già parlavano in favore di un simile trasporto alcune osservazioni di Henriques ed Hansen, i quali avevano osservato come al principio dell'inanizione continui ad aversi una notevole quantità di grasso nel latte, e che inoltre si modificano alcune proprietà del latte, il quale si cambia di composizione divenendo più ricco di oleina e abbassandosi il suo punto di fu-

sione. Ciò è in accordo colle leggi che governano l'assorbimento fisiologico dei grassi, secondo le quali i grassi che prima si assorbono e vengono utilizzati, sono appunto quelli a punto di fusione basso.

Una prova sperimentale più diretta della possibilità che si verifichi la ipotesi di Pflüger, credo di aver fornito io stesso colla seguente esperienza che trovasi, come tutte le altre, in pieno accordo con quelle di Rosenfeld.

Cagna n. 5. — È presa in esperimento il 2 gennaio 1902; è gravida e pesa kg. 8 400.

I giorni 2-3-4 gennaio è tenuta a digiuno.

Il 5 (mattina) pesa kg. 7 800.

Dal 5 al 15 gennaio è alimentata abbondantemente con carne, poco pane e formaggio intriso in olio di oliva colorato con Sudan III.

6-8-10-12 gennaio. S'introducono con la sonda gastrica gr. 50 di olio di oliva colorato, di cui nei giorni 10 e 12 ha vomitato gran parte.

Il giorno 16 partorisce due piccoli cani.

Il 17 (sera) si è potuta spremere una goccia di latte che è nettamente roseo. Esaminato al microscopio a piccolo ingrandimento si riconosce il colorito roseo diffuso nel campo; ma a maggiore ingrandimento le singole goccie appaiono scolorate; solo nella parte periferica delle bolle di aria del preparato si conserva una sfumatura rosea. La cagna è tuttora nutrita con alimentazione mista a olio colorato.

Il 19 gennaio mediante un piccolo e semplice tiralatte da me ideato ed applicato ad una pera aspirante e premente di Centanni, riesco ad estrarre circa 2 centimetri cubi di latte rosso intenso.

20-21 gennaio. La cagna è tenuta a digiuno; tuttavia il latte continua ad essere intensamente colorato in rosso.

23-25 gennaio. Si dà carne magra di una pecora morta in istato di cachessia, senza olio colorato. Il latte continua ad essere rosso.

29 gennaio. La cagna muore in seguito ad una operazione a cui è stata sottoposta ad altro scopo.

Il tessuto adiposo sottocutaneo, abbastanza scarso è intensamente colorato in rosso,

Analizzando la esperienza surriferita, si possono, credo, trarre le seguenti conclusioni:

1° Il grasso del latte, oltrechè dagli idrati di C, può provenire anche dal grasso degli alimenti;

2° Il grasso del latte può provenire dai comuni depositi del corpo, poichè il latte si conservava rosso anche dopo un digiuno protratto oltre il tempo in cui si potevano supporre completamente digeriti i cibi somministrati;

3° Dagli albuminoidi non si ha una diretta formazione di grasso, poichè il latte si mantiene rosso anche dopo una ingestione notevole e prolungata di carne magra.

VII.

Da tutte le esperienze che ho riferite, alle quali corrispondono per la uniformità dei risultati quelle di **Rosenfeld**, ed alle quali si deve aggiungere l'importante reperto del contenuto in grasso della linfa e del sangue nella intossicazione fosforica messo in luce dal Daddi, si possono, mi pare, trarre conclusioni importantissime. Abbiamo visto come tutte le esperienze fatte a favore di una formazione di grasso a spese dell'albumina del protoplasma cellulare, lascino tutti aperto l'adito a giuste critiche. I fatti invece messi in rilievo da Rosenfeld, da Daddi e da me, parlano chiaramente per un trasporto di grasso dai comuni depositi del corpo e dagli alimenti agli organi in via di degenerazione.

Possiamo quindi stabilire i seguenti dati di fatto fondamentali:

1° Nella intossicazione di Ph. e, come altri ha provato, anche in quella da arsenico, da pulegone, ecc., il grasso che si trova negli elementi degli organi degenerati è di origine esogena agli elementi stessi; proviene cioè dal grasso preesistente nell'organismo.

2° È caduto, colla dimostrazione della inesattezza delle osservazioni di Bauer e colla dimostrazione che nella degenerazione grassa, il grasso è di origine infiltrativa, uno degli appoggi più validi addotti a sostegno della possibilità di una trasformazione dell'albumina in grasso anche in condizioni fisiologiche; anche a questa dottrina manca quindi per ora una dimostrazione sicura;

3° Il grasso del latte non è un prodotto di trasformazione nè degli albuminoidi degli elementi cellulari della glandola mammaria, nè degli albuminoidi introdotti come alimento, ma proviene o dal grasso degli alimenti stessi, o dagli idrati di C che danno indubbiamente origine a grasso. Durante il digiuno invece, ovvero, con una alimentazione puramente albunoidea, il grasso proviene dai comuni depositi dell'organismo.

VIII.

Accertato quindi il fatto che anche nella così detta degenerazione grassa, il grasso è, come nella infiltrazione, di origine esogena agli elementi degenerati, dobbiamo vedere le condizioni in cui essa si verifica, per cercar poi di stabilirne il significato e finalmente considerare se la classica dottrina di Virchow può ancora rimanere come tale o, in caso contrario, in qual senso esso debba essere modificata.

Da quanto abbiamo visto nel capitolo 1° di questo lavoro nel fare la critica dei caratteri differenziali fra degenerazione e infiltrazione grassa, risulta quanto sia praticamente difficile il differenziare questi due processi per mezzo dei caratteri morfologici, istologici, chimici, ecc. Aggiungiamo

ora che i due processi si riscontrano ordinariamente nelle stesse sedi, e che le cause da cui essi dipendono sono in gran parte le stesse. Anche da questa constatazione di fatto risulta la rassomiglianza fra degenerazione e infiltrazione grassa e la difficoltà di differenziarle, tanto più che noi possiamo pensare che i due processi si accompagnino,

La infiltrazione grassa, come è notissimo, si trova innanzi tutto nella adiposi, nella polisarcia e nelle atrofie di certi organi e tessuti, e specialmente nelle glandole e nei muscoli. Si trova poi in malattie in cui si ha una diminuzione degli scambi gassosi, come ad esempio nella tubercolosi e negli stati anemici gravi.

La degenerazione grassa si produce in molte intossicazioni, come quelle da Ph, As, Sb, da CO e da alcool; in molte infezioni specialmente accompagnate da forte elevazione di temperatura, come le setticemie, le pioemie, la tifoide, il vaiuolo; negli stati anemici gravi secondari, come quelli che seguono a ripetute emorragie, o primitivi, come l'anemia perniciosa progressiva.

Troviamo poi degenerazioni o infiltrazioni grasse locali in organi e tessuti normali e nei patologici, quali le neoformazioni di origine infiammatoria o i tumori, per deficiente afflusso di sangue. Le cause capaci di produrre degenerazione grassa si possono dunque riportare a tre principali:

1° Il diminuito scambio gassoso a cui può collegarsi probabilmente lo stato anemico generale o locale;

2° La mancanza di elementi nutritivi, come nella iponutrizione e nel digiuno;

3° Alcune intossicazioni, a cui si possono riunire, forse, le infezioni.

Sopra questi tre gruppi di agenti causali che producono degenerazione grassa, si sono fatte ricerche sperimentali.

Non è ancora risoluta la questione se la degenerazione grassa che si verifica in certi stati anemici possa riferirsi ad una diminuzione della fissazione dell'O per parte del sangue. Infatti, se la ipoglobulia da un lato e la ipoemoglobinemia dall'altro appoggiano questa possibilità, alcuni fattori compensatori, come l'acceleramento della circolazione e la dispnea, tendono ad escluderla, o, per lo meno, a diminuirne l'importanza. Ad ogni modo, che alcuni stati anemici siano di per sè capaci di produrre una degenerazione o una infiltrazione grassa, è stato dimostrato sperimentalmente negli animali da Ponfick e Perl, e confermato da numerosi autori. Ponfick e Perl la produssero infatti con salassi ripetuti.

Questo fatto ha, a parer mio, una notevole importanza per dimostrare come la diminuzione degli scambi gassosi abbia grande parte nella produzione di questi processi degenerativi e infiltrativi, inquantochè per la rapidità

e per il frequente succedersi delle cause che producono la deglobulizzazione dell'animale, non si possono stabilire che in modo incompleto quei fenomeni di compenso ai quali abbiamo accennato. Lo stesso avviene, ad es., anche nell'uomo. Nelle anemie primitive gravi, infatti, si trova una degenerazione grassa generale e così pure nelle anemie acute postemorragiche.

Per dimostrare la importanza di queste acute e ripetute deglobulizzazioni per la produzione di tali degenerazioni, ricorderò una osservazione fatta recentemente nella Scuola di anatomia patologica dimostrativa.

Una donna di 24 anni ebbe ripetute ed imponenti metrorragie a pochissimi giorni di distanza, ed in seguito ad una di esse morì coi sintomi di dissanguamento. Si riscontrarono alla sezione i segni di una anemia acuta ed una neoformazione in parte cangrenata del collo uterino, la quale per i caratteri microscopici corrisponde ad un deciduoma maligno. Nei visceri e soprattutto nel fegato e nel cuore si riscontrò una degenerazione grassa assai intensa.

Un fatto importante che si trova in queste condizioni è, come è noto, la localizzazione della degenerazione grassa ed il vario grado che essa raggiunge nei varii organi: essa colpisce di preferenza il cuore e i muscoli respiratorii, gli organi cioè che più lavorano. Nelle varie parti del cuore si notano delle considerevoli differenze: infatti, il processo colpisce prima i muscoli papillari del ventricolo sinistro, poi quelli del ventricolo destro, poi le pareti del miocardio a sinistra, poi a destra ed infine il tessuto muscolare delle orecchiette. Tutto ciò è nettamente in rapporto colla funzionalità di queste varie parti. Vedremo più innanzi qual significato si possa dare al fenomeno.

Anche nelle degenerazioni grasse locali noi vediamo che il fattore che ha maggiore importanza, e che troviamo più costantemente, è il diminuito afflusso di sangue all'organo. Questo fatto risulta dalla osservazione che abbiamo riferita sugli infarti anemici e si può osservare nei rallentamenti di circolazione, nella stasi, nei tumori ad accrescimento rapido, nell'arteriosclerosi, ecc.

*
* *

Per quanto riguarda la degenerazione o la infiltrazione grassa degli organi, che si produce negli animali che digiunano da un certo tempo, diremo che essa era stata sperimentalmente dimostrata da Manassein e che è stata di recente confermata dal Daddi nei due lavori sul digiuno dei quali abbiamo parlato. Abbiamo visto altresì come il Daddi abbia dimostrato in queste condizioni avvenire un vero trasporto del grasso dai comuni depositi ai visceri interni.

Per quanto riguarda le intossicazioni, ho dimostrato come le esperienze di varii autori e mie personali conducano alla conclusione che si tratti di una infiltrazione di grasso in elementi precedentemente alterati.

A proposito delle degenerazioni grasse che si riscontrano nelle infezioni ricorderemo che Liebermeister e alcuni clinici le considerarono come dovute alle elevazioni termiche che ad esse si accompagnano. Parecchi lavori sperimentali sono stati fatti per sostenere questa ipotesi. Così, ad es., Litten ha dimostrato che facendo vivere delle cavie in un ambiente in cui l'aria era riscaldata a 35°-40°, si riscontra una degenerazione grassa nel fegato, nei muscoli, ecc. Possiamo osservare da un lato che questa elevazione artificiale della temperatura, non può paragonarsi a quella che si verifica nelle infezioni, e che, d'altra parte, il meccanismo per cui si produce in quest'aria rarefatta dal riscaldamento la degenerazione grassa può essere lo stesso per cui essa si produce in seguito a mancanza di O. Del resto, si può affermare che la degenerazione grassa nelle infezioni non sta in ragione diretta dell'altezza della temperatura, poichè, ad es., vediamo infezioni accompagnate da una febbre intensa e di lunga durata senza una degenerazione grassa apprezzabile, mentre in altri casi troviamo una intensa degenerazione in infezioni a decorso acuto e senza notevoli elevazioni termiche. Tutto ciò induce a pensare che anche nelle infezioni la degenerazione o la infiltrazione grassa dipenda non dalla temperatura elevata, ma da cause tossiche.

Le degenerazioni grasse che si osservano in certe flogosi possono essere spiegate (ad eccezione, forse, di alcune forme infiammatorie croniche tubercolari) pensando ad una causa tossica la cui natura peraltro non è ancora dimostrata, anzichè ad un minor afflusso di sangue.

Gli effetti che la degenerazione grassa provoca sulla funzione degli organi che ne sono colpiti sono talora gravi: basta pensare che, ad esempio nell'atrofia gialla acuta del fegato questi danni possono equivalere perfino alla abolizione della glandola stessa, e che nel cuore possono essere causa perfino della rottura spontanea di quest'organo. Data però la dimostrazione della origine esogena del grasso nei processi degenerativi, noi possiamo con fondamento supporre che questi danni per la funzione siano legati alle alterazioni cellulari che precedono la comparsa del grasso, e che, come abbiam visto, consistono nel rigonfiamento torbido e nella cariolisi o carioressi e possono terminare colla necrosi degli elementi.

*
* *

La interpretazione che si può dare della infiltrazione di grasso in elementi alterati o normali è varia. Mi pare però che sulla base dei fatti sperimentali dai quali risulta essere lo stesso il meccanismo per cui il grasso entra negli elementi normali e in quelli che sono in preda ad alterazioni regressive ed essere la stessa la origine del grasso, si possa con certezza escludere il significato che attribuisce Virchow alla comparsa di grasso negli elementi degenerati: che non si possa cioè considerare questo

grasso come un prodotto della metamorfosi regressiva dei proteici del protoplasma.

Si tratta invece di un prodotto che dai depositi del grasso viene ad essere portato in maggior quantità agli organi che degenerano per la via dei vasi linfatici e successivamente dei vasi sanguigni. Possiamo quindi supporre che gli elementi in condizioni speciali nel caso della infiltrazione o per alterazioni che li hanno colpiti, nel caso della degenerazione, non siano capaci di utilizzare queste quantità di grasso infiltrato e che quindi esso si depositi e resti « in situ. »

Possiamo anche immaginare che in speciali condizioni gli elementi alterati o normali si carichino di una maggior copia di grasso. Varie ragioni anzi militano, a parer mio, in favore di questa ipotesi che è, in fondo, teleologica. Prima di tutto il fatto che il grasso rappresenta un prodotto di risparmio che viene utilizzato dall'organismo al bisogno. Ora molte delle cause in cui si produce tanto la infiltrazione quanto la degenerazione grassa, sono appunto quelle che rendono necessaria la utilizzazione di questo materiale di risparmio: il diminuito scambio gassoso, lo stato anemico generale o locale, la iponutrizione e il digiuno.

Altre cause che agiscano con un meccanismo simile potranno essere messe in luce da ulteriori studii sui processi ossidativi in quelle intossicazioni, che sono capaci di produrre degenerazione grassa.

Un'altra prova importante che tende a far considerare il grasso non come un prodotto disintegrativo, ma come un elemento reintegrativo, è il fatto che il grasso si accumula proprio negli organi di grande importanza funzionale, e nelle parti di questi organi che più lavorano.

*
* *

Esposto brevemente il significato che può attribuirsi alla infiltrazione del grasso, dobbiamo ora cercare di stabilire se vi siano caratteri differenziali che ci permettano di distinguere la degenerazione dalla infiltrazione grassa, per poi definire la degenerazione grassa.

Abbiamo visto dalla critica che abbiamo fatto dei caratteri differenziali stabiliti da Virchow come l'unico che abbia veramente valore sia quello delle alterazioni cellulari che si riscontrano nella degenerazione grassa. Il reperto di tali alterazioni è costante, anzi, come ha notato Lubarsch, esse precedono cronologicamente la infiltrazione del grasso. Dobbiamo dunque ammettere che questo sia l'unico carattere differenziale di indiscutibile valore.

A questo si può aggiungerne un altro che è in diretta dipendenza da esso; la « functio laesa ». Questo carattere può, sino ad un certo punto, avere un valore clinico anche durante la vita e potrà servire qualche volta,

nei casi di dubbio, quando si conosca la storia clinica a differenziare « post mortem » i due processi. Così per citare un esempio, trovando la presenza di grasso nel rene, potremo avere un criterio di un certo valore per pensare che si tratti di degenerazione ovvero di infiltrazione, sapendo se, durante la vita, eravi o no albuminuria.

Possiamo dunque definire la degenerazione grassa nei termini seguenti:

« La degenerazione grassa è un processo patologico nel quale, in ele-
« menti già alterati da cause svariate, avviene un trasporto di grasso dai
« depositi del corpo o dagli alimenti ».

« La infiltrazione grassa è un processo fisiologico nel quale in elementi
« normali avviene un trasporto di grasso dai depositi del corpo o dagli
« alimenti e che decorre, entro certi limiti, senza alterazioni funzionali. »

Non è necessario quindi creare neologismi per indicare questi due diversi processi: le antiche denominazioni possono essere conservate, ad eccezione di quella di « metamorfosi » la quale contiene in sè il peccato d'origine di considerare il grasso come un prodotto di trasformazione dell'albumina. Potremo tuttavia chiamare la così detta degenerazione: « infiltrazione grassa degenerativa », e la infiltrazione « infiltrazione grassa fisiologica. »

* * *

Nello studio della degenerazione grassa, e più particolarmente per la questione relativa all'origine del grasso dall'albumina, ho mantenuto sempre il più assoluto riserbo per tutti quei processi fisiologici e patologici in cui possono entrare in campo le attività biologiche dei microrganismi. Per tutti questi processi non abbiamo infatti sufficienti prove nè per ammettere, nè per escludere tale derivazione del grasso dall'albumina.

È noto come fra i componenti normali dei microrganismi si trovano dei grassi che possono avere anche una composizione differente: così, ad es., quelli contenuti nel bacillo della difterite sono grassi a punto di fusione basso per la prevalenza in essa della trioleina, mentre quelli che si trovano contenuti nei bacilli tubercolari hanno, secondo le ricerche di Hammerschlag, un punto di fusione alto, tantochè pare risultino prevalentemente di tristearina e tripalmitina.

Non è ancora nota però l'origine di questi grassi e tanto meno è noto se essi possano formarsi dall'albumina. Si può anzi aggiungere che Kellner, da una serie di ricerche fatte intorno al contenuto in grasso degli stessi formaggi prima e dopo l'invecchiamento, ha potuto concludere che non solo non vi è mai aumento quantitativo di grasso, ma che anzi in qualche caso potè osservare una leggera diminuzione.

Le ricerche di Cramer hanno dimostrato la possibilità che i batteri producano del grasso dagli idrati di C, perchè egli ha visto raddoppiarsene

la quantità coltivando gli stessi batteri in terreni ricchi di glucosio. Non sono state fatte, ch'io sappia, ricerche analoghe in terreni ricchi di albumina, quindi ho creduto necessario mantenere il più stretto riserbo per quanto riguarda i processi che si verificano in presenza di microrganismi.

È questo uno studio che mi propongo di fare, per portare un nuovo contributo, per quanto modesto, alle conoscenze relative all'origine del grasso nei processi degenerativi, ed anche in condizioni fisiologiche.

1. ACKERMANN. Citato da LUBARSCH. V. Ergebnisse d. Allgem. Pathologie 1896, vol. II, pag. 634.
2. ALTMANN. *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.* Leipzig, 1894.
3. BAUER. *Der Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung.* Zeitschrift für Biologie, vol. VII, pag. 63.
4. BAUER. *Ueber die Eiweisszersetzung bei Phosphorvergiftung.* Zeitschrift für Biologie, vol. XIV, pag. 527.
5. BENECKE. *Ueber Fettembolie.* Verhandl. des Gesellsch. deutsch. Naturf. und Aerzte. Parte II, 2° fasc., pag. 4.
6. BICHAT. Citato da STRASSMANN.
7. BOTTAZZI. Chimica Fisiologica, vol. I. Milano 1898.
8. BURMEISTER. *Beiträge zur Histogenese der acuten Nierenentzündungen.* Virchow's Archiv, vol. 137, pag. 405.
9. BLONDEAU. *Étude chimique du fromage de Roquéfort.* Ann. de chimie de phys., 1864, vol. I, pag. 208.
10. CARINI. *Contributo allo studio della metamorfosi grassosa.* Lo Sperimentale, anno 1901, vol. LV, pag. 53.
11. CARBONE. *Sull'origine del grasso nei processi degenerativi.* Giornale della Acc. Med. di Torino, vol. XXIV (1895), pag. 263.
12. CASPARI. Citato da TIGERSTEDT.
13. CAZENEUVE. *Des phénomènes d'excrétion urinaire sous l'influence du phosphore à dose toxique, etc.* Révue mens. de Méd. et chirurgie, 1884 (IV).
14. CESARIS-DEMEL. *Della rapida comparsa del grasso negli infarti renali in rapporto dei Bioblasti di Altmann.* Atti della R. Accad. di Sc. di Torino, vol. 24 (1895), pag. 765.
15. CRAMER. Arch. für Hygiene, vol. XVI, pag. 166.
16. CRAMER. *Zur Fettbildung aus Eiweiss bei der Katze.* Münch. med. Wochenschr., 1897, n. 29.
17. DADDI. *Nouvelle méthode pour colorer la graisse dans les tissus.* Arch. ital. de Biologie, vol. XXVI (1896), fasc. I.
18. DADDI. *Sul peso dell'estratto etereo del sangue e della linfa nel digiuno di breve durata.* Lo Sperimentale, anno LXI (1897), pag. 406.
19. DADDI. *Sulle modificazioni del peso dell'estratto etereo del sangue durante il digiuno di lunga durata.* Lo Sperimentale, anno LII (1898), pag. 43.
20. DADDI. *Sull'origine del grasso nell'avvelenamento da fosforo.* Lo Sperimentale, anno LII (1898), pag. 215.
21. ERMAN. *Beitrag zur Kenntniss der Fettwachsbildung.* Citato da STRASSMANN.
22. DUCLAUX. Annales de l'Institut Pasteur, 1888, n. 6, pag. 460.
23. FALCK. *Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., vol. VII.
24. GIBBES. Citato da STRASSMAMN.
25. HANSEMANN. *Ueber die Fettinfiltration der Nierenepithelien.* Virchow's Arch., vol. 148, pag. 351.
26. HEFFTER. *Das Lecithin der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., vol. XXVIII, pag. 97.
27. HEIDENHAIN. Vedi Hermann's Handbuch der Physiologie, vol. V, parte I (*Absonderungsvorgänge*). Leipzig, 1883.
28. HENRIQUES e HANSEN. Citato da TIGERSTEDT.
29. HOFMANN. *Ueber einige Leichenerscheinungen.* Wiener med. Presse, 1890, n. 37-38, e Verhandl. des X. intern. med. Kongr. zu Berlin, 1890.
30. HOFMANN. *Die Uebergang vom Nahrungsfett in die Zellen des Thierkörpers.* Zeitschrift f. Biologie, vol. VIII, (1872), pag. 153.
31. F. HOPPE. (SEYLER) *Untersuchungen über die Bestandtheile der Milch und ihre nächsten.* Zersetzungen, Virchow's Arch., vol. XVI, (1859), pag. 447.
32. JACKSCH. *Die Vergiftungen* (NOTHNAGEL: Specielle Pathologie und Therapie), Wien, 1897.

33. JUCKUFF. *Die Verbreitungsart subcutan beigebrachter Flussigkeiten in thierischen Organismus.* Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., vol. XXXII.
34. KAISERLING und ORGLER. *Ueber das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose.* Virchow's Arch., vol. 167, (1902), fasc. II, pag. 296.
35. KELLNER. *Untersuchungen ueber die Bildung von Fett aus Eiweiss beim Reifen des Käses.* Maly's Jahresber. vol. X, pag. 43.
36. KEMMERICH. *Untersuchungen über die Bildung der Milchfette.* Centralblatt. med. Wissensch. 1866, n. 30, pag. 465. Id., 1867, pag. 417.
37. KRATTER. *Studien über Adipocire.* Zeitschr. f. Biologie, 1880, pag. 455, vol. XVI.
38. KRAUS. *Ueber die Bildung von Fett im thierischen Organismus bei Phosphorintoxikation.* Verhandl. d. deutsch Pathol. Gesell, IV, Tag. (1902), pag. 100.
39. KREHL. *Ein Beitrag zur Fettresorption.* Arch. für Anat. u. Physiologie, 1890.
40. KÜHN. Journ. f. Landwirthsch. 1876 e Landwirthsch. Versuchstat. 1868, X. pag. 418.
41. KÜHN und. FLKISCHER. Landwirtsch. Versuchstat. 1869.
42. LEBEDEFF. *Woraus bildet sich das Fett in Fallen der acuten Fettbildung.* Pflueger's Arch. vol. XXI (1883), pag. XI.
43. LEBEDEFF. *Ueber Ernährung mit Fett.* Zeitschr. Physiol. Chemie, vol. IV, pag. 139.
44. LEO. *Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, vol. IX, pag. 469.
45. LIEBERMEISTER. Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers, cap. IV.
46. LIEBERMANN. *Ueber einige weniger bekannte Bestandtheile des Hühnereies.* Maly's Jahresber., vol. XVI, pag. 23.
47. LIEBERMANN. *Embryo-chemische Untersuchungen.* Pflueger's Archiv, vol. XLIII, pag. 71.
48. LINDEMANN. *Ueber pathologische Fettbildung.* Ziegler's Beiträge, vol. XXIV, pag. 392.
49. LITTEN. *Ueber die Einwirkung erhöhter Temperatur auf den Organismus.* Virchow's Arch., vol. 70, pag. X.
50. LO MONACO. *Effetti dell'avvelenamento lento per fosforo sul ricambio materiale.* Arch. di Farmacologia, vol. IV (1893), pag. 373 e Arch. Ital. de Biol. Vol. XXVIII, pag. 201.
51. LO MONACO. *Lo scambio gassoso respiratorio nell'avvelenamento per fosforo.* Arch. di Farmacologia, vol. I, (1893) pag. 299 e Arch. Ital. de Biol. vol. XIX, pag. 301.
52. LUBARSCH. *Ueber das Vorkommen krystalloider und krystallin.* Virchow's Arch., vol. 145, pag. 316.
53. LUBARSCH. *Fettdegeneration und Fettinfiltration.* Ergebnisse der Allgem. Pathol. Anatomie, 1896, pag. 631.
54. LUCIANI. Trattato di fisiologia dell'uomo. Vol. I, Milano, 1901.
55. LÜDWIG. Vedi Real-Encyklopädie, 1887. Arch. Leicnenfett.
56. LUSTIG. Patologia generale. Vol. I, Milano, 1901.
57. LUKJANOW. *Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle.* Leipzig, 1891.
58. MANASSEIN. *Beiträge zur Lehre der Inanition.* Archivio di Botkin, 1867-68.
59. METZNER. *Ueber die Beziehungen der Granula zum Fettansatz.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1890, pag. 376.
60. MUNCK. Arch. für Wissensch. u. prakt. Thierh., 1881.
61. MUNCK e ROSENSTEIN. *Ueber Darmresorption verschiedener Fette aus dem Darmcanal.* Arch. f. Anat. u. Phys., 1890, pag. 376.
62. NAEGELI e LÖEW. *Ueber die Fettbildung bei den niederen Pilzen.* Journ. f. prakt. Chemie, vol. XXI, pag. 97.
63. NERKING. *Ueber Polimanti's Methode der Fettbestimmung.* Pflueger's Arch., vol. 71 (1898), pag. 427.
64. NISSEN. *Ueber das Verhalten der Kerne in der Milchdrüsezellen bei der Absonderung.* Arch. f. mikrosk. Anat., vol. XXVI (1886), pag. 337.
65. ORGLER. *Ueber den Fettgehalt normaler und in regressiver Metamorphose befindlicher Tymusdrüsen.* Virchow's Arch., vol. 167 (1902), fasc. II, pag. 310.
66. PARTSCH. *Ueber den feineren Bau des Milchdrüse.* Breslau, 1880.
67. PERL. *Ueber den Einfluss der Anaemie auf die Ernhärung des Herzmuskels.* Virchow's Arch., vol. 59 (1874).
68. PETTENKOFER e VOIT. *Ueber die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper bei Futterung mit Fleisch.* Zeitschr. f. Biologie, vol. VII, pag. 433.
69. PETTENKOFER e VOIT. Zeitschr. für Biologie, vol. IX, pag. 435.
70. PFLUEGER. *Ueber die Entstehung von Fett aus Eiweiss in Korper der Thiere.* Pflueger's Arch., vol. LI (1892), pag. 229.
71. PFLUEGER. *Die Ernährung mit Kohlenhydraten und Fleisch, oder auch mit Kohlenhydraten allein.* Pflueger's Arch., vol. LII, pag. 239.
72. PFLUEGER. Pflüger's Arch., vol. LXXI (1897).
73. POLIMANTI. *Ueber die Bildung von Fett in Organismus nach Phosphorvergiftung.* Pflueger's Arch., vol. LXXI (1898).
74. PONFICK. *Ueber Fettherz.* Berlin. klin. Wochenschr. 1873, n. 1-2.

75. Ribbert. *Ueber die fettige Degeneration der Niere.* Centralbl. f. Allgem. Pathol. (1993).
76. Ribbert. *Beiträge zur pathologische Anatomie der Herzens.* Virchow's Arch., vol. 147, pag. 193.
77. Ribbert. Lehrbuch d. Pathologische Histologie. II Aufl. Bonn, 1901.
78. Rosenfeld. *Giebt es eine fettige Degeneration?* Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. in Berlin. Wiesbad., 1897.
79. Rosenstein. *Nierenkrankheiten*, 188[illegible].
80. Rübner. *Die Vertretungswerthe der hauptssächlichsten Nährungstoffe in Thierkörper.* Zeitschr. f. Biologie, vol. XIX, pag. 343.
81. Rübner. *Calorimetrische Untersuchungen.* Parte I. Zeitschr. f. Biol., vol. XXI, pag. 250. Parte II, id. id., pag. 337.
82. Salkowsky. *Zur Kenntniss der Fettwachsbildung.* Berlin, 1891 (v. Maly's Jahresb.).
83. Sata. *Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben.* Ziegler's Beiträge. vol. XXVIII, pag. 461.
84. Sata. *Ueber das Vorkommen von Fett in der Haut und in einigen Drüsen, der sogenn. Eiweissdrüsen.* Ziegler's Beiträge, vol. XXVII, pag. 555.
85. Schmitt. *Ueber den Fettgehalt der Thiere nach Phosphorvergiftung.* Inaugural Dissertat. Bonn, 1885.
86. Simon. Citato dal Luciani.
87. Ssubotin. *Ueber den Einfluss der Nährung auf die quantitative Zusammensetzung der Milch.* Virchow's Arch. vol. XXXVI (1866) pag. 561.
88. Steinhaus. *Die Morphologie der Milchsabsonderung.* Arch. f. Anat. und Physiol. 1992.
89. Stolnikow. *Vorgange in der Leberzellen insbesondere bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887.
90. Storch. Arch. f. klin. Medicin 1867 vol. II, pag. 264.
91. Strassmann. *Lehrbuch der gerichtlichen Medicin.* Stuttgart, 1895, pag. 517.
92. Tigerstedt. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* II Aufl. Leipzig, 1901.
93. Wetschner. Ziegler's Beiträge, vol. XXIV (1898).
94. Virchow. *La patologia cellulare.* Prima versione italiana, Milano, 1866.
95. Virchow. *Ueber Adipocirebildung.* Verhandl. der phys. Med., Gesamm. in Wurzburg., vol. II, 1852.
96. Virchow. *Zur Entwickelungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung, im Thierischen Körper und pathologische Resorption,* Virchow's Arch., vol. I, pag. 79.
97. Virchow. *Lithopädion.* Verhandl. der phys. Med. Gesamm. in Wurzburg, vol. I.
98. Virchow. *Die Rolle der Gefässe und des Parenchyms in der Entzundung.* Virchow's Arch., vol. 149.
99. Voit. *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern.* Zeitschrift f. Biologie, vol. II, pag. 327.
100. Voit. Zeitschr. f. Biologie, vol. I. pag. 95.
101. Voit. *Ueber Fettbildung in Thierkörper.* Zeischr. f. Biologie, vol. V, pag. 79.
102. Voit. *Versuche über Adipocirebildung.* Münch. Medic. Wochenschrift, 1888.
103. Voit. V. Hermann's Handbuch.
104. Voit. *Ueber den Eiweissumsatz bei Zuführ von Eiweiss und Fett, und über die Bedeutung des Fettes.* Zeitschr. f. Biologie, vol. V, pag. 329.
105. Zawilsky. Citato dal Luciani.
106. Ziegler. Trattato di Anatomia patologica, ultima trad. Ital.
107. Ziegler e Obolonsky. *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren.* Ziegler's Beiträge, vol. II, 1887.
108. Zillner. *Zur Kenntniss des Leichenwachses.* Citato da Strasmann.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno X. Roma, maggio 1903 Vol. X-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di farmacologia della R. Università di Messina

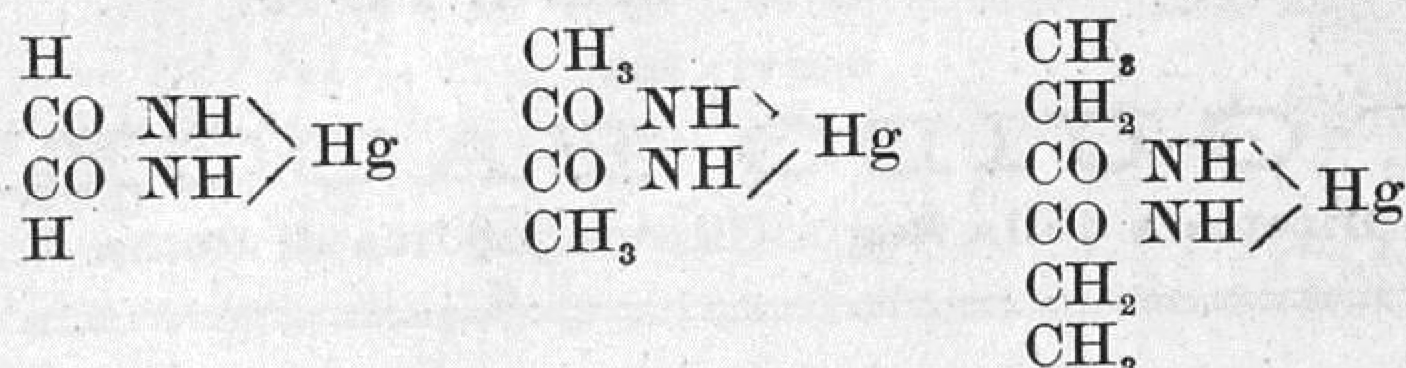
Azione antisettica e tossica di alcuni preparati organici di mercurio.

Dott. GAETANO VINCI, docente ed assistente di farmacologia.

Comunicazione fatta alla R. Accademia Peloritana nella seduta del 12 marzo 1903.

Se è lodevole la tendenza, che mai è stata così forte come nei nostri giorni, di ricercare sempre nuovi rimedî, bisogna però confessare che essa non sempre pur troppo si accompagua con uno studio accurato di questi farmaci. E ciò è avvenuto per molti preparati organici di mercurio, che sono stati proposti ed esperimentati in pratica prima ancora che fossero sottoposti ad uno studio sperimentale, per conoscere che cosa ci sarebbe stato da sperare nella loro azione. Ond'è che molto rimane di incerto nell'azione dei preparati mercuriali organici e specialmente dei composti nei quali il mercurio si trova combinato con amidoacidi, amidi o imidi. A me non è parso inopportuno colmare qualcuno di questi vuoti, occupandomi dei derivati mercuriali delle amidi degli acidi formico, acetico e propionico, nelle quali il metallo sostituendo un idro-

geno amidico tiene insieme riunite due molecole di amidi. Questi preparati, la *mercurioformamide*, la *mercurioacetamide* e la *mercuriopropionamide* dalle formole rispettive



sono stati, specialmente i primi due, raccomandati in terapia al posto dei preparati inorganici, sui quali avrebbero delle preferenze. Ho creduto quindi opportuno di ricercare quale fosse l'azione di questi composti sullo sviluppo dei microrganismi nelle soluzioni e nei terreni nutritivi mercurializzati e nello stesso tempo quale il loro potere tossico, facendo il paragone col sublimato per accertarmi se da questo punto di vista questi preparati fossero da preferire o potessero stare accanto ai comuni composti inorganici.

I metodi di esperimentazione seguìti saranno descritti nei capitoli seguenti.

* * *

Mercurioformamide (formamidato di mercurio) $(H - CO.\ NH)_2\ Hg$.

La mercurioformamide pura com' è indicata dalla formola finora non si conosce: Liebreich ne ha raccomandato nella cura della sifilide la soluzione, preparata sciogliendo l'ossido giallo di mercurio recentemente precipitato nella formamide e diluendo con acqua distillata fino al grado voluto di contenuto di Hg O. Sono in commercio soluzioni 1 %, 2 %, 10 % (Merck).

Per le mie esperienze ho preparato le soluzioni necessarie sciogliendo, secondo le indicazioni del Liebreich, nella formamide con cauto riscaldamento l'ossido di mercurio ottenuto precipitando un gm. di sublimato colla soda caustica e lavato sul filtro finchè il liquido di lavaggio con una soluzione di nitrato di argento non mostri più acido cloridrico, ed aggiungendo tanta acqua distillata fino ad avere la soluzione del titolo 1 %, 5 %, 10 %. È un liquido incoloro, leggermente alcalino, che non viene precipitato dagli alcali caustici e non coagula l'albumina. L' idrogeno solforato ed i solfuri alcalini ne precipitano il mercurio Contiene il 69. 44 % di Hg.

Mercurioacetamide (acetamidato di mercurio $(C_2 H_3 O. NH)_2 Hg$.

A. Strecker (1) ha per primo osservato che l'acetamide cogli acidi dà luogo a composti salini, e che coll'ossido giallo di mercurio e coll'ossido di argento forma masse cristalline di *mercurioacetamide*, rispettivamente *argentoacetamide.* In seguito la mercurioacetamide fu meglio descritta da W. Morkownikoff (2).

Io l' ho preparata in laboratorio seguendo il metodo dei suddetti AA., trattando l'acetamide cristallizzata con ossido di mercurio umido. Dalla soluzione acquosa a caldo con un piccolo eccesso di ossido di mercurio, si ottengono, svaporando il filtrato, delle masse cristalline bianche facilmente solubili in acqua, meno in alcool, dal quale cristallizzano in bei cristalli esagonali che fondono a 195° e si scindono a temperatura più alta con sublimazione di acetamide. Contengono il 63. 29 °/₀ di Hg.

La soluzione acquosa con idrogeno solforato o con solfuro di ammonio dà un precipitato nero di solfuro di mercurio. L'ammoniaca dà subito un precipitato bianco, l' idrato di potassio o di sodio soltanto a temperatura di ebollizione. Col cloruro stannoso si ha immediatamente un precipitato bianco di cloruro mercuroso, che rapidamente diventa grigio-nero per riduzione di mercurio metallico. Zinco e cadmio precipitano il mercurio dalla soluzione formando ossido e acetamide pura.

Coll' ioduro di potassio si ha un precipitato giallastro solubile in un piccolo eccesso di KI. Le soluzioni diluite non coagulano l'albumina.

Mercurio propionamide (propionamidato di mercurio $(C_3 H_5 O. NH)_2 Hg$.

F. Sestini (3) ha trovato che l'ossido giallo di mercurio si scioglie in una soluzione acquosa di propionamide dando luogo a mercuriopropionamide. L' ho preparata secondo queste indicazioni trattando a caldo una soluzione di propionamide con ossido giallo di mercurio un po' in eccesso. Filtrando e svaporando a bagno-maria si ottengono delle masse incolori che cristallizzano dall'acqua bollente in tavole quadrate poco solubili nell'acqua fredda, facilmente nell'acqua bollente.

Fondono a circa 190° e contengono il 58. 13 °/₀ di Hg.

L' idrogeno solforato ed il solfuro di ammonio precipitano il mercurio, l'ammoniaca dà un precipitato bianco, il cloruro stannoso un precipitato bianco che rapidamente diventa nero, l' ioduro di potassio un precipitato giallastro solubile in un eccesso di reattivo. Non si ha alcun precipitato cogli alcali caustici. L'albumina non viene coagulata dalle soluzioni diluite.

---

(1) Ann. Chem. Pharm. CIII, 321. Chem. Centr. 1857, 931. Jahresber. f. 1857, 341.
(2) Zeitsch. Chem. Pharm. 1863, 534. Chem. Centr. 1864, 415. Jahresbericht für 1863, 325.
(3) Nuovo Cimento IV, p. 21, Berichte d. D. Chem. Gesellschaft. Jahrgang IV, 1871, S. 414.

Ricerche batteriologiche.

L'azione battericida di questi composti organici di mercurio venne studiata facendo il paragone col sublimato e tenendo conto di un eguale contenuto in mercurio. A tal uopo vennero preparate dai diversi composti delle soluzioni con un contenuto di mercurio metallico all'1 ed al 10 ‰.

I microrganismi adoperati sono stati lo *staphylococcus pyogenes aureus*, lo *staphyl. p. albus*, il *bacillus pyocyaneus*, il *bacterium coli* e *le spore del carbonchio*.

Al metodo del Koch dei fili di seta, di difficile imbibizione, ho preferito quello dei quadretti di carta bibula, facilmente impregnabili col materiale di coltura, raccomandato da Bordoni-Uffreduzzi ed usato da Marfori (1), da Colasanti (2) e da molti altri, e del quale io stesso aveva avuto occasione altre volte di giovarmi (3).

Il lavaggio con alcool per liberare la sostanza infetta dall'antisettico che vi è ancora rimasto, proposto ed usato da Koch e seguito da Di Mattei e Scala (4) e da tutti gli altri che si sono occupati dell'azione antisettica dei mercuriali fino al Geppert, offre l'inconveniente dimostrato appunto da Geppert (5) e confermato da Nissen (6), Behring (7), Cerckass (8), Borkhoff (9) e da altri, che l'antisettico non venga portato via completamente col lavaggio e ne resti ancora attaccato alla sostanza infetta e quindi trasportato nel terreno di coltura, nel quale diffondendosi seguiti ad esercitare la sua azione sui microrganismi che ancora vi fossero rimasti non uccisi, portando a risultati troppo vantaggiosi per l'antisettico che si studia.

Nelle mie ricerche quindi ho, secondo le indicazioni di Geppert, precipitato il sale di mercurio rimasto attaccato ai quadretti di carta col

(1) *Sull'azione disinfettante e antisettica del guaiacolo.* Annali di chimica, ecc., Vol. XIII della serie V, 1891.

(2) *Ricerche batteriologiche comparate fra l'azione dello iodoformio, aristolo e dermatolo.* Bullettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVII, 1890-91, fasc. VIII.

(3) *Ueber das Eucain B.* Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897. — Arch. di farmac. e Terap., 1898, fasc. 7.

(4) *Sull'azione disinfettante di alcuni sali mercuriali.* Atti della R. Acc. med. di Roma. Anno XVI, vol. V, serie II, 1889.

(5) *Zur Lehre von den Antisepticis.* Berl. klin. Woch, n. 36-37, 1889. — *Ueber desinficirende Mittel und Methoden.* Ebenda n. 11, 1890. — *Zur Desinfectionsfrage.* Deut. med. Woch., n. 25-26, 1891.

(6) Zeitschrift für Hygiene, 1890, Bd. VIII.

(7) *Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden.* Zeitschrift für Hygiene, 1890, Bd. IX.

(8) Dissertaz. Varsavia, 1892.

(9) Accademia Imperiale, Pietroburgo, 1897.

solfidrato di ammoniaca (per formazione di solfuro di mercurio e cloruro di ammonio) e dopo lavaggio in acqua distillata ho seminato i terreni di coltura.

Il metodo di esperimentazione quindi da me adoperato è stato il seguente: colture fresche, di 2-4 giorni, riconosciute attive, sviluppate su larga superficie di agar a becco di flauto, venivano raschiate con una robusta ansa di platino e sospese in acqua distillata e sterilizzata in modo da avere un'emulsione omogenea. In questa lasciavo uniformemente imbevere delle listerelle di carta bibula della larghezza di un centimetro, previamente sterilizzate a 140° C. per parecchie ore, le quali venivano rapidamente estratte e lasciate asciugare per 24-48 ore in capsule di Petri, tenute alla temp. di 37° C. Da queste listerelle, sempre di recente preparate, venivano tagliati al momento dell'uso dei pezzetti di circa un centimetro quadrato, i quali, dopo averli lasciati per un tempo determinato in soluzioni note di antisettico contenute in crogiuoli di porcellana sterilizzati, venivano trasportati in capsule sterilizzate contenenti una soluzione un per cento di solfidrato di ammoniaca per precipitare il sale mercuriale e poi in altre contenenti acqua distillata e sterilizzata per liberarli dal sale di ammoniaca e dal solfuro di mercurio precipitato e così ripetutamente lavati s'innestavano nei terreni nutritivi.

I terreni di coltura più comunemente usati sono stati la gelatina comune o agarizzata ed il brodo. Della gelatina ordinariamente si praticavano colture a piatto.

Parallelamente si facevano sempre delle colture di controllo, innestando i pezzettini di carta infettati nei terreni di coltura, dopo averli lasciati nella soluzione di solfidrato di ammoniaca e lavati in acqua distillata e sterilizzata per un tempo determinato eguale a quello delle altre esperienze, per accertarsi che durante il passaggio in quei liquidi i microrganismi non avessero sofferto nella loro vitalità.

Le colture sono state sempre sottoposte ad esame macroscopico e microscopico.

Per essere sicuri poi che i microrganismi sui pezzetti di carta nei processi di preparazione non avessero perduto la loro vitalità ed il loro potere patogeno, venivano, prima di adoperarli, alcuni innestati in tubi di gelatina per osservarne lo sviluppo, altri sotto la cute degli animali per accertarsi che si fosse mantenuta la loro virulenza. Quando questi fatti erano positivi si teneva conto dell'esperienza.

Per ricercare poi l'influenza che hanno sul comportarsi dei microbi i terreni di coltura mercurializzati coi suddetti preparati, ho proceduto, in un'altra serie di ricerche, nel seguente modo: a 10 cmc. di brodo o di gelatina fusa con una pipetta graduata ad 1/100 di cmc. aggiungeva

tanto antisettico (soluzione 1 : 10,000) fino a rendere quei terreni nutritivi dosati gradatamente dall' 1 : 1000 all' 1 : 30,000 di metallo sotto forma di bicloruro, formamidato, acetamidato e propionamidato di mercurio.

Per agevolare la miscela agitava sempre con una bacchetta di vetro sterilizzata e la gelatina si lasciava solidificare sotto una corrente di acqua fredda o nella neve. Nei mezzi di coltura così preparati s' innestavano i pezzetti di carta infetti, e si ricercava così qual grado di sostanza antisettica fosse capace di uccidere i microrganismi o di arrestarne lo sviluppo.

Le ricerche furono fatte in un ambiente, la cui temperatura oscillava fra 14° e 16° C, e perciò lo sviluppo delle colture era un po' ritardato.

Delle numerose esperienze eseguite ne trascrivo soltanto alcune come esempio.

ESPERIENZA I (Temperatura ambiente 14° C.).

Staphylococcus pyogenes aureus.

Cultura in agar-agar al 4° giorno. Raschiamento della coltura con robusta ansa di platino. Sospensione in acqua distillata e sterilizzata. Impregnazione dei quadretti di carta bibula. Asciugamento degli stessi alla stufa a 37° C. Dimora nell'antisettico per un tempo determinato. Passaggio nella soluzione 1 : 100 $(NH_4)_2$ S. Lavaggio in acqua distillata e sterilizzata. Innesto nella gelatina. Colture a piatto.

Titolo della soluzione in mercurio metallico	Durata di azione dell'antisettico — Minuti	Sublimato	Mercurio-formamide	Mercurio-acetamide	Mercurio-propionamide	Coltura semplice di controllo
1 : 1,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	0	—	—	+	+
Id.	25	0	0	0	?	+
Id.	30	0	0	0	0	+
1 : 5,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	25	—	—	—	—	+
Id.	30	0	0	0	0	+
1 : 10,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	30	+	+	+	+	+
Id.	40	0	—	0	—	+
Id.	50	0	0	0	0	+
1 : 20,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	30	+	+	+	+	+
Id.	40	—	+	—	+	+
Id.	50	—	+	—	+	+
Id.	60	0	—	0	—	+
Id.	70	0	0	0	0	+

Il segno 0 significa nessuno sviluppo di colonie.
Id. + id. sviluppo di colonie.
Id. — id. id. stentato di colonie.
Id. ? id. id. dubbio di colonie.

Esperienza II (Temperatura ambiente 15° C.).

Staphylococcus pyogenes albus.

Coltura bene sviluppata in agar-agar al 3° giorno. Preparazione come la precedente.

Titolo della soluzione in mercurio metallico	Durata di azione dell'antisettico — Minuti	Sublimato	Mercurio-formamide	Mercurio-acetamide	Mercurio-propionamide	Coltura semplice di controllo
1 : 1,000	10	—	+	+	—	+
Id.	15	0	—	—	—	+
Id.	20	0	0	0	0	+
1 : 5,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	—	—	+	+	+
Id.	30	0	0	0	0	+
1 : 10,000	10	+	+	+	+	+
Id	20	+	+	+	+	+
Id.	30	0	—	—	—	+
Id.	40	0	0	0	0	+
1 : 20,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	30	+	+	+	+	+
Id.	40	—	+	—	—	+
Id.	50	0	0	0	0	+

ESPERIENZA III (Temperatura ambiente 16° C.).

Bacterium coli commune.

Coltura sviluppata di 3 giorni. Preparazione solita.

Titolo della soluzione in mercurio metallico	Durata di azione dell'antisettico — Minuti	Sublimato	Mercurio-formamide	Mercurio-acetamide	Mercurio-propionamide	Coltura semplice di controllo
1 : 1,000	5	+	+	+	+	+
Id.	10	0	—	0	—	+
Id.	15	0	0	0	0	+
1 : 5,000	5	+	+	+	+	+
Id.	10	—	+	+	+	+
Id.	15	0	—	0	—	+
Id.	20	0	0	0	0	+
1 : 10,000	5	+	+	+	+	+
Id.	10	+	+	+	+	+
Id.	20	—	—	+	+	+
Id.	30	0	0	0	0	+
1 : 20,000	5	+	+	+	+	+
Id.	10	+	+	+	+	+
Id.	30	—	—	—	+	+
Id.	40	0	0	0	?	+
Id.	50	0	0	0	0	+

Esperienza IV (Temperatura ambiente 16° C.).

Bacillus pyocyaneus.

Coltura in agar-agar al 4° giorno. Solito metodo di preparazione.

Titolo della soluzione in mercurio metallico	Durata di azione dell'antisettico — Minuti	Sublimato	Mercurio-formamide	Mercurio-acetamide	Mercurio-propionamide	Coltura semplice di controllo
1 : 1,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	—	+	—	+	+
Id.	30	0	0	0	0	+
1 : 5,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	30	—	—	+	?	+
Id.	40	0	0	0	0	+
1 : 10,000	10	+	+	+	+	+
Id.	20	+	+	+	+	+
Id.	30	+	+	+	+	+
Id.	40	—	+	+	—	+
Id.	50	0	—	—	0	+
Id.	60	0	0	0	0	+
1 : 20,000	10	+	+	+	+	+
Id.	30	+	+	+	+	+
Id.	50	—	+	+	+	+
Id.	60	—	—	—	—	+
Id.	70	0	0	?	0	+
Id.	80	0	0	0	0	+

ESPERIENZA V (Temperatura ambiente 15° C.).

Spore del carbonchio.

Coltura bene sviluppata al 4° giorno in agar-agar a becco di flauto e che mostrava al microscopio moltissime spore, veniva raschiata con una robusta ansa di platino e trasportata in acqua distillata e sterilizzata in modo da avere un'emulsione omogenea, nella quale venivano immerse le listerelle di carta bibula e si procedeva come nelle esperienze precedenti.

Titolo della soluzione in mercurio metallico	Durata di azione dell'antisettico — Ore	Sublimato	Mercurio-formamide	Mercurio-acetamide	Mercurio-propionamide	Coltura semplice di controllo
1 : 1,000	1	+	+	+	+	+
Id.	3	+	+	+	+	+
Id.	5	0	—	—	—	+
Id.	6	0	0	0	0	+
1 : 5.000	1	+	+	+	+	+
Id.	3	+	+	+	+	+
Id.	6	+	+	+	+	+
Id.	9	+	+	+	+	+
Id.	12	—	—	—	+	+
Id.	15	0	0	0	0	+
1 : 10,000	6	+	+	+	+	+
Id.	12	+	+	+	+	+
Id.	24	+	+	+	+	+
Id.	32	+	+	+	+	+
Id.	40	—	+	—	+	+
Id.	48	0	0	0	0	+

Credo opportuno riassumere in una tabella i risultati ottenuti nella serie di ricerche nei terreni mercurializzati per osservarne meglio le differenze.

Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti nei terreni nutritivi mercurializzati.

Gelatine di 10 cmc. dosate colle soluzioni mercuriali al 10 ‰ nel rapporto di contenuto metallico	Sublimato — Microbi innestati				Mercurio-formamide — Microbi innestati				Mercurio-acetamide — Microbi innestati				Mercurio-propionamide — Microbi innestati				Coltura di controllo — Microbi innestati			
	Spore del carbonchio	Staphylococcus pyogenes aureus	Bacterium coli	Bacillus pyocyaneus	Spore del carbonchio	Staphylococcus pyogenes aureus	Bacterium coli	Bacillus pyocyaneus	Spore del carbonchio	Staphylococcus pyogenes aureus	Bacterium coli	Bacillus pyocyaneus	Spore del carbonchio	Staphylococcus pyogenes aureus	Bacterium coli	Bacillus pyocyaneus	Spore del carbonchio	Staphylococcus pyogenes aureus	Bacterium coli	Bacillus pyocianeus
1 : 1,000	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	+	+	+
1 : 5,000	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	+	+	+
1 : 10,000	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	+	+	+
1 : 15,000	+	0	0	0	+	—	—	0	+	0	—	0	+	—	—	0	+	+	+	+
1 : 20,000	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 30,000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Dando uno sguardo generale alle esperienze riportate sull'azione dei composti mercuriali studiati sullo sviluppo dei microrganismi ed alla tabella riassuntiva dei risultati ottenuti nei terreni nutritivi mercurializzati, si vede di leggieri come sia energica l'azione sui microrganismi di queste amidi mercuriali, per quanto sempre un poco inferiore a quella del sublimato.

Azione tossica.

Lo studio dell'azione battericida di questi preparati organici di mercurio non poteva andare disgiunto dalla ricerca del loro potere tossico, per ragioni puramente teoretiche e per le eventuali applicazioni pratiche. Ho creduto bene quindi di studiare la dose tossica mortale di queste amidi, facendo il paragone col sublimato e tenendo calcolo del contenuto in mercurio metallico. Ho fatto uso per queste ricerche delle soluzioni uno per mille precedentemente ricordate e preparate di recente, praticando le iniezioni o per via ipodermica o per la cavità intraperitoneale. Gli animali adoperati sono stati i conigli e le cavie, scelti sempre per quanto era possibile poco differenti in peso e la dose della sostanza calcolata per ogni chilogramma dell'animale.

Trascrivo in succinto il protocollo delle esperienze fatte.

A) *Esperienze sui conigli.*

Esperienza I.

Quattro conigli del peso di gm. 1200, 1250, 1230, 1300.

Iniezione ipodermica di gm. 0,006 di mercurio metallico per kg. di animale sotto forma rispettivamente di bicloruro, formamidato, acetamidato e propionamidato di mercurio, corrispondente a gm. 0,0081, 0,00864, 0,00948, 0,01032 dei rispettivi preparati.

Tutti e quattro gli animali si mostrano un po' apatici e mangiano meno del solito. Non si osserva alcuna differenza degna di nota fra di essi. Restano tutti in vita.

Esperienza II.

Quattro conigli del peso rispettivo di gm. 1410, 1470, 1420, 1440.

Iniezione intraperitoneale della stessa dose di Hg. dell'esperimento precedente, rapportata sempre al peso del corpo.

Gli animali si mostrano apatici, perdono l'appetito e poi non mangiano affatto, dimagrano, hanno diarrea, urina albuminosa. Muoiono quelli iniettati con formamidato ed acetamidato di Hg. in 3ª giornata, quello iniettato con propionamidato nella notte e quello con sublimato al 4° giorno.

Sezione. — Leggera iperemia dello stomaco. Intestino tenue pallido. Iperemia intensa nell'intestino crasso, specialmente nel suo terzo superiore. Intensa iperemia del fegato e dei reni.

Le alterazioni del crasso e del rene si mostrano più intense negli animali 2° e 3° (form. e acet. di Hg.) anzi che nel 1° e 4° (prop. e subl.).

ESPERIENZA III.

Quattro conigli del peso di gm. 1700, 1790, 1740, 1720.

Iniezione sottocutanea di gm. 0,008 di Hg. per kg. d'animale sotto forma rispettivamente di bicloruro, formamidato, acetamidato e propionamidato di mercurio, corrispondente a gm. 0,0108, 0,0115, 0,0126, 0,0137 dei rispettivi preparati per kg. di animale.

Gli animali mostrano: apatia, non mangiano, dimagriscono, diarrea semplice in quelle avvelenato col sublimato, sanguinolenta negli altri. Albumina nell'urina. Morte del 1° (sublimato) al 6° giorno, del 2° e 3° (form. e acet. di Hg.) al 4° giorno, del 4° (propion. di Hg.) al 5° giorno.

Sezione. — 1° coniglio (sublimato). Iperemia dello stomaco, più leggera nell'intestino tenue. Iperemia intensa con pochi punti emorragici nel crasso, specialmente nel tratto superiore e nel cieco. Iperemia dei polmoni. Leggera degenerazione grassa ed infiammazione del fegato e dei reni. Vescica arrossata.

2° e 3° coniglio (form. e acet. di Hg.). Iperemia mediocre nello stomaco con emorragie puntiformi. Intestino tenue leggermente arrossato. Intestino crasso fortemente iperemico, con ecchimosi disseminate della grandezza della capocchia di uno spillo, quasi confluenti nel tratto superiore, ripieno di una poltiglia nera sanguinolenta. Iperemia dei polmoni più accentuata che nel reperto precedente. Infiammazione del fegato e dei reni. Arrossamento della vescica.

4° coniglio (propion. di Hg.). Stesso reperto dei due precedenti, ma un po' meno intenso.

ESPERIENZA IV.

Quattro conigli del peso di gm. 1650, 1630, 1670, 1620. Iniezione ipodermica di gm. 0,01 di Hg. sotto forma di bicloruro, formamidato, acetamidato e propionamidato di Hg. corrispondente a gm. 0,0135, 0,0144, 0.0158, 0,0172 dei rispettivi preparati per kg. di animale.

Gli animali con intensa diarrea sanguinolenta ed albuminuria muoiono, quello avvelenato con sublimato al 3° giorno, gli altri al 2° giorno.

Sezione. — In tutti gli animali congestione dei polmoni, del fegato e dei reni. Intense le alterazioni del tubo digerente: lo stomaco si trova coperto da uno strato biancastro di muco, il quale, tolto via con acqua, lascia vedere la mucosa arrossata con ecchimosi puntiformi disseminate, l'intestino tenue uniformemente arrossato, il crasso pieno di una poltiglia rossastra è intensamente arrossato con moltissime ecchimosi disseminate, ed ulcerazioni della grandezza di una lente. Queste alterazioni si mostrano di grado più intenso negli animali iniettati coi preparati organici, anzi che in quello iniettato col sublimato.

B) *Esperienze sulle cavie.*

ESPERIENZA V.

Quattro cavie del peso di gm. 300, 320, 310, 360.

Iniezione ipodermica di gm. 0,005 di Hg. per kg. di animale sotto forma dei rispettivi preparati. Gli animali stanno male, mangiano poco, si mostrano apatici ma sopravvivono e si rimettono.

ESPERIENZA VI.

Quattro cavie del peso di gm. 290, 340, 330, 320.

Iniezione intraperitoneale della stessa dose dell'esperienza precedente.

Gli animali non mangiano; dimagrano, hanno diarrea, semplice quello trattato con sublimato, sanguinolenta gli altri, albumina nell'urina e muoiono, quello avvelenato col sublimato al 5° giorno, gli altri al 4°.

Sezione. — Congestione del fegato e dei reni, leggera peritonite, enterite intensa specialmente negli animali iniettati coi preparati amidici.

ESPERIENZA VII.

Quattro cavie del peso di gm. 380, 350, 410, 390.

Iniezione ipodermica di gm. 0,007 di Hg. per kg. di animale sotto forma dei rispettivi preparati.

Gli animali mostrano apatia, dimagrimento, diarrea sanguinolenta, albumina nell'urina e muoiono, il 1° (sublimato) al 4° giorno, il 2° ed il 3° (form. e acet. di Hg.) al 3° giorno, il 4° (propion. di Hg.) nella notte del 3° giorno.

Sezione. — Congestione dei polmoni, del fegato e dei reni. Gastro-enterite intensa: il crasso è ripieno di una poltiglia rosso-nerastra e presenta molte ecchimosi ed ulcerazioni specialmente nella sua porzione superiore della grandezza di una lente.

Come per i conigli, le alterazioni anatomo-patologiche sono di grado più intenso negli animali iniettati coi preparati organici.

***

Dalle esperienze sopra riportate senza entrare nei singoli particolari si deduce facilmente che, a contenuto eguale in mercurio metallico, il potere tossico delle amidi mercuriali studiate è di poco superiore a quello del sublimato, come lo prova il fatto che gli animali iniettati con questo ultimo sono morti sempre qualche giorno più tardi degli altri ed alla sezione si sono trovate le alterazioni anatomo-patologiche degli organi interni e specialmente del canale digerente di grado meno intenso che negli animali iniettati coi preparati organici. Questa maggiore intensità delle lesioni per le amidi è dovuta probabilmente alla maggiore facilità colla quale esse si scindono nell'organismo.

Il quadro d'intossicazione è per tutti e tre i preparati identico a quello del sublimato e la dose minima letale di mmgm. 8 di Hg per chilogramma di coniglio e di mmgm. 7 di Hg per chilogramma di cavia: gli animali muoiono più rapidamente e con sintomi più intensi per l'iniezione intraperitoneale anzichè per l'ipodermica e ad una data dose eguale sopravvivono in seguito all'iniezione sottocutanea, mentre muoiono per la peri-

toneale, a causa certamente della maggiore rapidità di assorbimento della cavità del peritoneo.

Volendo dopo queste ricerche venire a deduzioni pratiche è chiaro che per queste amidi mercuriali come nell'organismo si sviluppa l'azione tossica si svilupperà anche quella terapeutica. La dose da prescrivere è su per giù quella del sublimato. Certamente, guardata la questione dal punto di vista del potere tossico e dell'azione sui microrganismi, questi preparati non meritano alcuna preferenza sul sublimato, rispetto al quale hanno un'azione germicida meno energica nel mentre producono alterazioni anatomo-patologiche degli organi interni più intense. È però compito del medico pratico il ricercare se per altre ragioni ed in determinate circostanze, come ad esempio in quelle forme gravi di sifilide, nelle quali si sente il bisogno di introdurre forti dosi di mercuriali, questi composti organici di mercurio possano riuscire particolarmente utili per la maggiore tolleranza da parte del connettivo sottocutaneo, il più rapido assorbimento e la più pronta loro trasformazione nell'organismo.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. Marchiafava

Le alterazioni dei vasi della piccola circolazione e le conseguenze sul cuore destro

per il dott. **Agostino Carducci,** *aiuto medico negli ospedali di Roma*

I vasi della piccola circolazione sono: *l'arteria, le vene, ed i capillari polmonari;* essi si trovano rispetto al cuore destro nello stesso rapporto che i vasi della grande circolazione rispetto al cuore sinistro, e come le alterazioni di questi ultimi possono farsi risentire sul ventricolo sinistro, così quelle dei primi possono riflettersi sul ventricolo destro. Mentre però la alterazione dei vasi della grande circolazione sono ben conosciute sia dal lato anatomo-patologico che clinico, di quelle della piccola esistono, se si eccettuano alcune malattie tipiche, notizie sparse qua e là nella letteratura, riferentesi quasi tutte a casi costatati al tavolo anatomico. Dello sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro poi non ho trovato per quanto abbia ricercato esempi di alterazione, ed essendomi ora capitato un caso, prima di esporlo minutamente riassumerò ordinatamente quanto si sa sulla patologia di tutti i vasi polmonari, cercando dove è possibile di formulare qualche quadro clinico generale.

Le alterazioni dei vasi polmonari possono colpire *l'orificio dell'arteria polmonare, le ramificazioni grandi e piccole, i capillari polmonari, le vene polmonari, gli orifici delle vene polmonari.*

I. *Orificio dell'arteria polmonare.* — Le alterazioni di questo orificio sono, corrispondentemente a quella dell'orificio aortico, *la stenosi e l'insufficienza.*

a) *Stenosi.* — Questa può essere *congenita* od *acquisita,* la prima è relativamente frequente e non è il caso di fermarsi su di essa, la seconda invece molto rara è stata per molto tempo negata, però i lavori dell'ultimo trentennio ne hanno assicurato l'esistenza per opera specialmente di Paul, Woillez, Solmon, Meynet, Schwalbe ecc.

La causa di questa stenosi è costituita, come per la stenosi aortica o da una endocardite o da una endoarterite della polmonare con diffusione alle valvole.

Quale sia la causa della endocardite non si sa. Dittrich ricorda un caso in cui l'endocardite pareva di origine traumatica.

Raramente si può ricorrere al reumatismo e così pure alla gotta od all'alcoolismo, pare invece che più influenza possano avere le malattie infettive (Schwalbe, Chaplin, Ettlinger) e specialmente le febbri eruttive e le infezioni puerperali.

Dal punto di vista anatomo-patologico la stenosi può essere *valvolare* ed *infundibolare,* la prima spesso è dovuta al saldamento della valvola, senza che per lo più vi partecipi l'anello fibroso di inserzioni della valvola medesima.

La stenosi valvolare può anche essere prodotta da grosse vegetazioni endocar-

ditiche, situate sulla faccia convessa della valvola e che perciò ostacolano la completa apertura dell'orifizio; altre volte le due cause di stenosi precedentemente ricordate coesistono. La stenosi *infundibolare* fu detta anche *preasteriosa* (Paul) e corrisponde alle stenosi *sottoaortica* e la ricorderò qui solamente per completare l'argomento. È dovuto ad una endocardite della sierosa che tappezza l'infunditolo, in conseguenza di ciò questo si coarta o si restringe in toto, ovvero presenta qua e là degli strozzamenti, i quali in qualche caso permettono appena il passaggio di una penna da scrivere (Ellioston); altre volte la stenosi è solo in un punto dell'infundibolo e questo assume la forma di orologio a polvere. Il processo può anche estendersi alle valvole e dar luogo ad una stenosi di origine valvolare ed infundibolare.

Quando esiste questa lesione il ventricolo destro s'ipertrofizza per la stessa ragione per cui s'ipertrofizza il sinistro nella stenosi aortica.

b) *Insufficienza dell'orificio dell'arteria polmonare.* — Questa alterazione è molto rara, specie indipendentemente dalla stenosi. Il primo caso fu pubblicato da Normann Chevers (1842), altri poi da Frerichs, Benedikt, Withley, Stokes, Paul, Gerhardt, ecc. Può essere *congenita* od *acquisita:* la prima non è mai pura, ma è sempre accompagnata dalla stenosi. Causa delle forme acquisite sono le endocarditi di origine reumatismale, infettiva, eruttiva ecc. L'ateroma può in qualche caso produrre insufficienza (Caso di Aust).

Dal punto di vista anatomo-patologico nella forma congenita o si tratta di mancanza di una delle valvole, o di atrofie delle medesime o di cattiva conformazione. Nella forma acquisita le alterazioni sono le conseguenze dell'endocardite pregressa, perciò le valvole sono ispenite, calcificate, deformate, saldate qua e là tra loro e con la parete arteriosa. In qualche caso sono state riscontrate delle vere perforazioni delle valvole, conseguenza forse di aneurismi valvolari. Sono stati ricordati casi di rottura delle valvole per traumatismi, sforzi violenti, colpi di tosse ecc.

Anche in questa lesione come nell'insufficienza aortica il cuore ne risente, ma nel nostro caso è il ventricolo destro che s'ipertrofizza e si dilata.

Per ciò che riguarda il lato clinico delle due alterazioni dell'orificio dell'arteria polmonare, dirò solo che esse trovano riscontro nei corrispondenti vizi dell'orifizio dell'aorta.

II. *Arteria polmonare.* — Le alterazioni di questa componente del piccolo circolo sono per lo più dovute all'*arteriosclerosi.* Crisp, Dittrich, Bamberger prima, e poi Rattone, hanno dimostrato che questo processo attacca l'arteria polmonare più frequentemente di quanto si crede. Noi nelle esposizioni distingueremo il *tronco* ed *i rami.*

a) *Tronco dell'arteria polmonare.* — L'arteriosclerosi quando è limitata a questa porzione è per lo più associata a lesione delle valvole semilunari; può però anche sussistere da sola. In tal caso si può produrre per ectasia del vaso una insufficienza dell'ostio della polmonare, ovvero una stenosi puramente *vasale* non associata cioè la lesione delle valvole o dell'infundibolo. Villigk, Tommasi-Crudeli, Boncon, hanno descritto casi di questo genere. Schwalbe ricorda un caso di gomma del principio

dell'arteria polmonare, ed egli dice che tumori di tal genere sporgendo nel lume del vaso possono dar luogo a stenosi.

Ora in tutti quei casi in cui il circolo è ostacolato o per la produzione di stenosi o di insufficienza il ventricolo destro si altera, quando invece non si produce vizio di circolo, anche se esiste ectasia lieve l'alterazione clinicamente non dà sintomi e solo al tavolo anatomico si fa la diagnosi.

b) *Rami dell'arteria polmonare.* — L'arteriosclerosi può non limitarsi al tronco, ma estendersi ai grossi rami e perfino alle più piccole ramificazioni.

I casi di lesioni di questi rami possono riunirsi in due categorie, cioè:

1°) Casi in cui oltre l'arteriosclerosi delle arterie polmonari si riscontrarono sul cadavere altre lesioni polmonari o lesioni del cuore sinistro;

2° Casi in cui si riscontrarono solo lesioni delle arterie ed ipertrofia del ventricolo destro.

I primi casi sono molto numerosi nella letteratura e sono stati riscontrati secondo Romberg, specialmente in individui affetti da tubercolosi polmonare o da lesioni delle valvole mitrali. In qual modo queste malattie si producono non si sa; per ciò che riguarda le lesioni delle valvole mitrali Dittrich e Bamberger, Von Dusch e Lebert, Saum ecc. opinano che sia la stasi la causa dell'arteriosclerosi. In conferma di queste ipotesi parlerebbero i casi di arteriosclerosi delle arterie polmonari, nei quali si è potuto dimostrare la stasi per meccanismi diversi da quello dipendente da lesione dell'ostio venoso sinistro e gli esperimenti di Gehrardt. Questi pare sia riuscito, producendo artificialmente in animali lesioni delle valvole venose a sinistra, a far nascere nelle arterie polmonari il processo arteriosclerotico.

In questi casi si è riscontrata l'ipertrofia del ventricolo destro, ma ognuno comprende che non si può stabilire quanta parte spetti in questa ipertrofia alla lesione dei vasi polmonari.

Il 2° gruppo di casi è molto scarso ed io per quanto abbia ricercato nella letteratura non ho potuto riscontrare un numero superiore a cinque; vale la pena perciò ricordarli separatamente.

Un primo caso fu descritto da Klob, nel 1865; si trattava di un uomo di 59 anni, il quale era morto con idrope generale. All'autopsia si riscontrò come reperto del tutto accidentale un restringimento delle arterie polmonari più piccole, tanto che il loro lume raggiungeva appena la grandezza di un ago, mentre la loro parete aveva lo spessore di un millimetro. I vasi così alterati sembravano come dei cordoncini gialli distesi sul parenchima polmonare. Il tronco dell'arteria polmonare era dilatato ed attaccato anche esso dal processo arteriosclerotico: l'atrio ed il ventricolo destro dilatati ed ispessiti, alterazione che Klob, mancando altra causa pose in intima relazione con l'ostacolo delle arterie polmonari.

Un secondo caso fu descritto dopo da Aust nel 1892. Si trattava di un giovane operaio che presentava notevole cianosi, dispnea, debolezza cardiaca, toni difficilmente percepibili, fegato grosso, non edemi delle estremità. La temperatura oscillava tra 36,6 e 36,8. Il polso era normale. L'ammalato accusava anche cefalea e vertigini.

Per questi caratteri si era fatta diagnosi di *vizio congenito del cuore.* Alla necroscopia si riscontrò il ventricolo destro notevolmente ingrandito, la parete di esso e quella dell'orecchietta ispessita, l'arteria polmonare in tutta la sua estensione

invasa dal processo arteriosclerotico, i fini rami notevolmente ristretti, i grandi dilatati.

Nel 1893 Romberg, che già si era occupato della sclerosi delle arterie polmonari in una memoria precedente, comunicò due altri casi, nei quali senza contemporaneo vizio valvolare, senza alterazione dei polmoni, e specialmente senza ostacoli primari nel piccolo circolo esisteva nei piccoli rami dell'arteria polmonare un processo di arteriosclerosi piuttosto avanzata, i grandi rami erano dilatati, i piccoli ristretti.

Di uno di questi malati Romberg riporta la storia clinica ed il reperto anatomo-patologico. Si trattava di un giardiniere di 24 anni, il quale riparò nella clinica di Lipsia con affanno, senso di oppressione all'epigastrio, cefalea e vertigine. All'esame obbiettivo presentava cianosi intensa, lieve inarcamento della regione cardiaca, toni indistinti, polso piccolo, frequente, molle, regolare; nell'urina tracce di albumina. La temperatura durante la degenza nell'ospedale si mantenne sempre al di sotto del normale. Si fece diagnosi di vizio congenito del cuore, con abnorme miscuglio del sangue arterioso col venoso.

L'autopsia rilevò una notevole ristrettezza dell'aorta ed una sclerosi di alto grado delle arterie polmonari con ipertrofia del ventricolo destro.

Il dotto arterioso di Botallo era chiuso, le vene polmonari nel loro sbocco nell'atrio sinistro ristrette, l'arteria polmonare attaccata dall'arteriosclerosi fin nelle più piccole ramificazioni.

Un quinto caso infine fu comunicato dal dott. Dionisi nel 1894 all'Accademia Lancisiana di Roma.

L'autore dice che eseguendo l'autopsia di un individuo di 47 anni, morto per infezione eresipelatosa iniziatasi alla faccia e diffusasi al collo, accanto alle alterazioni determinate da questa infezione (nefrite acuta, epatite parenchimatosa) trovò ipertrofia con dilatazione del ventricolo destro ed arteriosclerosi avanzata dei rami intrapolmonari dell'arteria polmonare. Questa alla sua origine era alquanto dilatata, il cuore aveva forma globosa, la punta era esclusivamente formata dal ventricolo destro, che raggiungeva lo spessore di millimetri nove ed appariva tanto dilatato da schiacciare il margine del polmone destro. L'atrio destro, il sinistro, ed il ventricolo sinistro apparivano normali e non esistevano alterazioni delle valvole atrio-ventricolari, nè delle semilunari tanto aortiche che polmonari; anche l'aorta era integra.

Il peso del cuore era di grammi 540. Al taglio di ambedue i polmoni si rilevava che le grandi, medie e piccole diramazioni dell'arteria polmonare, visibili ad occhio nudo, avevano l'intima diffusamente ispessita con placche ateromatose.

All'esame microscopico dei polmoni si constatava endo- e periarterite diffuse fino alle ultime ramificazioni dell'arteria polmonare, le quali corrono avanti ai bronchioli, ai condotti alveolari ed alle vescichette terminali del polmone; la rete capillare degli alveoli era dilatata.

Ora sintetizzando in tutti e cinque i casi dal punto di vista anatomo-patologico, si sono riscontrati costantemente tre fatti, cioè la *stenosi delle arteriuzze polmonari, la dilatazione delle arterie polmonari più grandi e la dilatazione con ipertrofia del ventricolo destro.* Tutti gli autori sopracitati, mancando altre cause, sono

stati d'accordo nel ritenere che i tre fatti fossero tra loro collegati nel rapporto di causa ed effetto. E ciò è importante constatare, perchè ci spinge a rivolgere l'attenzione alle arteriuzze polmonari quando al tavolo anatomico ci troviamo in presenza di una ipertrofia del ventricolo destro, prodotta da causa ignota. Dal lato clinico poi, nei casi di cui sappiamo qualche notizia (casi di Romberg e di Aust) salta all'occhio come sintoma predominante la *notevole cianosi e la forte dispnea*, tanto che i suddetti autori pensarono giustamente alla possibilità di un vizio del cuore destro, o ad una lesione congenita del cuore. Per ora mi basta richiamare l'attenzione su questi sintomi, perchè vi tornerò sopra dopo l'esposizione delle lesioni delle vene polmonari.

III. *Capillari polmonari.* — Questi vasi non ammalano mai primariamente, ma essi subiscono le conseguenze di processi che attaccano il parenchima polmonare. In tutti questi casi se l'alterazione è tale da ostacolare il circolo, si produce ipertrofia del ventricolo destro. A questo gruppo appartengono le ipertrofie del ventricolo destro per pulmoniti croniche, per retrazioni polmonari di varia natura, per enfisema polmonare di grado avanzato e per deformità toraciche.

Anche nelle aderenze pleuriche molto estese si produce una ipertrofia del ventricolo destro; ma in tal caso essa, secondo Bäumler, è dovuta al fatto che le aderenze inceppando la respirazione costale, sottraggono un fattore importante alla circolazione polmonare e creano una abnorme resistenza all'azione del ventricolo destro. Si è cercato anche di annoverare tra le cause d'ipertrofia del ventricolo destro le bronchiti ostinate, e così si è spiegata l'ipertrofia del ventricolo destro che senza causa apprezzabile si riscontra nell'autopsia di alcuni bambini. Secondo Krehl le infiammazioni, è vero, aumentano la resistenza nei capillari; ma non si sa se nelle bronchiti essi siano così alterati, nè se l'ostacolo circolatorio prodotto dai ripetuti colpi di tosse possano costituire una causa importante da giustificare l'ipertrofia del ventricolo.

Si è spesso affermato che la tubercolòsi rappresenta una eccezione tra i processi polmonari che producono l'obliterazione di molti vasi, poichè essa non dà conseguenze sul cuore destro; e per spiegare questo fatto strano si è ricorso alle ipotesi più diverse. Si è detto p. es. che la tisi tubercolare diminuisce l'intera massa del sangue; e perciò anche se ostacoli al circolo esistono, essi non possono farsi risentire sul cuore destro.

In primo luogo però non è punto dimostrato che le retrazioni polmonari, che accompagnano la tubercolòsi, non possano portare l'ipertrofia del ventricolo destro. Reuter, nell'istituto di Böllinger, ha raccolto un certo numero di osservazioni anatomo-patologiche positive, ed anche clinicamente si può avere una conferma di ciò con l'esame diretto del ventricolo destro, riscontrando il 2° tono rinforzato. Un criterio sicuro secondo Krehl potrebbe essere fornito dal confronto del ventricolo destro col sinistro, secondo il metodo di W. Müller, poichè la consunzione attacca tutto il materiale dell'organismo, in primo luogo i muscoli e la massa sanguigna. Il cuore deve quindi impiccolirsi tutto quanto; ma siccome a noi interessa sapere in che rapporto è il ventricolo destro col sinistro, ciò si può ottenere solo col metodo di Müller.

In attesa perciò di uno studio di tal genere, sebbene le ricerche di Böllinger da un lato e la semeiotica dall'altro ci facciano inclinare ad ammettere nella tisi tubercolare del pulmone una ipertrofia del ventricolo destro pure non possiamo formulare un giudizio preciso.

IV. *Vene polmonari.* — Anche in questo caso dobbiamo distinguere le ramificazioni delle vene ed i loro sbocchi nell'atrio sinistro.

1. *Ramificazioni delle vene.* — Le vene polmonari come le arterie possono andare soggette ad un processo di sclerosi, già il Bichat aveva notato ciò, anzi egli diceva di avere osservato la sclerosi delle vene e non quella delle arterie polmonari. In seguito Bamberger notò che il processo sclerotico delle arterie polmonali poteva estendersi alle vene polmonari. Recentemente il Bruning in un pregevole lavoro sulla sclerosi dei vasi polmonari, ricorda per esteso ventun casi di sclerosi delle arterie polmonari, ebbene in quattro di questi non esisteva alcuna lesione delle vene polmonari, in due casi solo le grandi erano prese dal processo sclerotico, in sette le piccole, in sette altri casi grandi e piccole, in uno il processo era sparso nelle grandi e piccole.

Sia in questi casi citati dal Bruning, sia in altri il processo sclerotico delle vene è sempre associato alla sclerosi delle arterie polmonari. Data perciò tale asso ciazione di lesioni è difficile dire quale influenza possa esercitare sul ventricolo destro la lesione delle vene polmonari.

2. *Orificio delle vene polmonari.* — Lesioni di questo orificio sia da sole sia associate non sono state riscontrate mai. Romberg nel caso che ricorda per esteso dice che lo sbocco delle vene polmonari era ristretto, ma non sappiamo se si trattasse di ristrettezza congenita ovvero acquisita, è probabile che si trattasse di ristrettezza congenita perchè anche l'aorta era ristretta. Non posso perciò che riferire per esteso una mia osservazione in proposito.

Caso clinico.

D'A... Maria, fruttarola, di anni 30, entra nell'ospedale di S. Giovanni il 5 settembre 1901 e viene posta al letto n. 30 della sezione Maggiorani.

Nulla d'importante presenta dal lato ereditario; mestruata a 15 anni, le mestruazioni continuarono sempre regolari per qualità e quantità.

A 20 anni prese marito, però non ebbe figli nè aborti. Non ebbe malattie veneree, nè sifilide, non abusò di alcoolici. Prima della presente infermità non soffrì reumatismo articolare, nè ebbe altra malattia degna di nota; godè sempre buona salute ed attese al proprio mestiere facendo sforzi di ogni genere senza risentirne alcun disturbo.

Circa tre mesi avanti l'ingresso nell'ospedale incominciò ad avvertire dei disturbi gastrici consistenti in senso di pienezza allo stomaco dopo il pasto, difficoltà nella digestione, qualche eruttazione; l'appetito però era ben conservato. Qualche giorno dopo incominciò a sentire nel fare le scale, un po' di affanno, tanto da essere costretta di tempo in tempo a fermarsi. Non diede molto peso a questi disturbi e sebbene non accennassero a scomparire continuò ad attendere alle proprie faccende, non risparmiando alcun sforzo muscolare. Dopo qualche mese, a questa molestia si aggiunse il gonfiore ai piedi, che scompariva col riposo nel letto, per ripresentarsi non appena l'inferma tornava in piedi; si accorse anche che l'urina diminuiva di quantità e che diveniva di colorito più carico. Tirò avanti così ancora per qualche giorno, ma essendo cresciuto l'affanno talmente da non permetterle il minimo sforzo fu costretta a non lasciare più il letto. Dopo un mese di cure opportune, di riposo e di dieta lattea, rimanendo immutate le condizioni della malata, essendo anzi comparso un nuovo fatto, cioè l'espettorazione di sputi misti a sangue fu ricoverata nell'ospedale.

Stato presente.

L'ammalata è seduta sul letto intensamente cianotica non solo al viso ed alle estremità ma in

tutta la superficie del corpo. Lo stato di nutrizione generale è ben conservato sia rispetto al pannicolo adiposo, che alle masse muscolari; le estremità inferiori lievemente edematose. La costituzione scheletrica è regolarissima.

L'inferma è affannata (35-40 atti respiratori al 1'), di tempo in tempo ha dei colpi di tosse ed emette un espettorato abbondante di colorito rosso vivo molto spumoso e contenente qualche coagulo nero. L'appetito è discretamente conservato, l'inferma però avverte un senso di gonfiore allo stomaco, ha diarrea 3-4 scariche al giorno. L'urina è scarsa; la temperatura 36-5.

Esame obbiettivo. — A) *Apparato respiratorio.* Alle basi dei due polmoni si ascoltano numerosi rantoli a piccole e medie bolle miste a qualche sibilo e qualche ronco; questi fatti aumentano nei colpi di tosse.

B) *Apparato circolatorio.* — Nell'esposizione di questa parte dell'esame obbiettivo procederò metodicamente.

1° *Ispezione.* — Cianosi generale, vene del collo notevolmente turgide che non si vuotano nemmeno nelle profonde inspirazioni, esse però non pulsano, nè pulsazioni di altre parti esistono nel collo. La punta del cuore batte al 5° spazio intercostale, all'interno della mammillare, l'itto non appare rinforzato; esiste una netta pulsazione epigastrica.

2° *Palpazione.* — L'itto della punta si riscontra nello stesso posto indicato dall'ispezione, esso non è aumentato nè di forza nè di estensione, non si percepiscono fremiti nè pulsazioni anormali in alcun punto del torace; sul focolaio della polmonare non si palpa il 2° tono, infossando il dito nel giugulo non si avverte alcuna pulsazione.

Il polso è aumentato di frequenza (120 al 1') il ritmo è normale, la pressione media un po' bassa.

3° *Percussione.* — L'area di ottusità del cuore, sia assoluta che relativa, verso sinistra è ne' limiti normali, a destra invece il cuore deborda dallo sterno per circa cinque centimetri non esiste riduzione di suono in corrispondenza dell'orecchietta sinistra.

4° *Ascoltazione.* — Alla punta il 1° tono è accompagnato da un soffio netto dolce, che si prolunga in tutto il piccolo silenzio, il 2° tono è netto; sulla polmonare il primo tono è poco sensibile invece si sente lo stesso soffio della punta e con uguale intensità, il 2° tono è rinforzato e sdoppiato; sull'aorta il 1° tono debole il 2° normale, sulla tricuspide come sulla punta.

L'ascoltazione delle vene e delle arterie dà risultato negativo.

C) *Apparato digerente.* — L'addome è meteorico, ma non contiene liquido nè tumori; il fegato è un po' ingrandito e dolente alla palpazione, la milza nei limiti normali.

D) *Apparato genito-urinario.* — I reni sono in posto normale, la secrezione dell'urina è scarsa (600-700 cm.c. nelle 24 ore) di colorito rosso scuro, contiene traccie di albumina e molti urati: l'esame microscopico non lascia riconoscere nè cilindri nè cellule renali.

L'esame ginecologico è negativo.

Diario. — Durante la degenza nell'ospedale l'inferma provò l'un dopo l'altro i migliori cardiocinetici (digitale, caffeina, strofanto, sparteina, adonis ecc.), ma sebbene questi rimedi fossero coadiuvati da un riposo rigoroso nel letto e da una dieta esclusivamente lattea a nulla valsero. La cianosi, la dispnea e gl'infarti andarono sempre aumentando, le urine si fecero sempre più scarse, il polso raggiunse i 150 battiti al 1', la temperatura sempre normale, solo una volta si elevò a 37,5 e l'inferma dopo circa 15 giorni di continue sofferenze morì in un attacco di dispnea.

Data la presente storia clinica la diagnosi di cardiopatia con rotto compenso si imponeva e poichè l'insufficienza mitralica era la lesione che più si adattava all'esame obbiettivo sebbene si fosse sorpresi della intensa cianosi che l'inferma presentava, pure fu fatta questa diagnosi clinica.

Autopsia. — Aperta la cavità cranica si riscontrò la dura madre normalmente tesa, non liquido subdurale, le vene cerebrali notevolmente turgide, la sostanza cerebrale pallida, normali i gangli della base, il mesencefalo, il ponte, il bulbo ed il midollo spinale.

Nella cavità pleurica si riscontrava scarsa quantità di liquido siero-ematico, il liquido pericardico normale per qualità e quantità.

Il cuore appariva notevolmente ingrandito specialmente nelle sezioni destre, tanto che il ventricolo sinistro appariva come un appendice del destro. Questo misurava alla sua base trasversalmente dal margine destro fino al ramo discendente dell'arteria coronaria sinistra 12 centimetri, il diametro longitudinale aveva la stessa lunghezza. Il ventricolo sinistro invece misurava in lunghezza solo 9 centimetri, l'orecchietta destra misurava nel suo massimo diametro trasverso 10 centimetri e nel longitudinale 5 centimetri; la sinistra invece nel diametro trasverso 3 centimetri e nel longitudinale 2 centimetri. Il grasso sottoepicardico ben conservato tanto nella parete anteriore del ventricolo destro che in quella del sinistro; l'epicardio è in ogni punto liscio e trasparente.

Lo spessore della parete anteriore del ventricolo destro all'impianto delle valvule semilunari della polmonare raggiunge 3 millimetri, alla distanza di 4 centimetri dal detto impianto raggiunge un centimetro, e questo spessore si mantiene in tutto il resto della parete anteriore. I muscoli papillari e le trabecole carnee di questo ventricolo si presentano notevolmente ispessite; l'endocardio che li riveste è liscio e trasparente tanto nella parte anteriore che nella posteriore; i veli valvolei sono lucenti e non presentano chiazze di ispessimento. Nell'orificio della tricuspide penetrano comodamente 3 dita; la circonferenza dell'orificio della polmonare è di 7 centimetri; alla sua origine e nella parete posteriore presenta delle placche di ispessimento dell'intima, rilevate di poco nella superficie, lucenti e di colorito biancastro.

La parete dell'atrio destro è anche essa un po' ipertrofica; ha uno spessore minimo di un millimetro e massimo di 2 millimetri e mezzo; l'epicardio che lo ricopre è fortemente ispessito.

La parete anteriore del ventricolo sinistro a 2 centimetri dall'impianto delle valvole semilunari misura un centimetro; tanto i muscoli papillari che le trabecole carnee si presentano di aspetto normale così pure l'endocardio e la valvola mitrale. L'aorta misura centimetri 6, le valvole semilunari e le coronarie normali. Nella superficie posteriore dell'aorta qualche chiazza di ispessimento dell'intima.

L'atrio sinistro presenta la sua cavità visibilmente diminuita di ampiezza, l'endocardio che la tappezza è notevolmente ispessito, specialmente in vicinanza dello sbocco delle vene polmonari. Queste presentano l'orificio di comunicazione con l'atrio notevolmente ristretto, tanto da avere in media un diametro di circa 4 millim.

Questo notevole restringimento pare dovuto ad un ispessimento calloso dell'endocardio, che è in contatto con le vene: su questo ispessimento si vedono impiantate delle vegetazioni di grandezza varia da un acino di miglio ad un granello di canape e che rassomigliano a quelle dell'endocardite verrucosa. Queste vegetazioni in una delle vene polmonari di sinistra sono disposte a coroncina attorno all'orificio di comunicazione, cosicchè viste dalla parte dell'atrio, sembrano cingere come una collana il forame.

Al disopra dello sbocco nell'atrio le vene polmonari si presentano notevolmente dilatate.

I polmoni appariscono congesti di colorito ocraceo, presentano numerosi infarti emorragici, specialmente il destro che ha quasi tutto il lato inferiore convertito in un grosso infasto. Macroscopicamente non presentano altre alterazioni.

Il fegato aumentato di volume, mostra tutti i segni del fegato da stasi molto avanzato.

La milza normale, i reni duri e congesti, lo stomaco, l'intestino e l'apparecchio genitale normali.

Esame microscopico. — Asportai piccoli pezzi di vene polmonari in corrispondenza del loro sbocco nell'atrio, l'inclusi in celloidina e ne feci delle sezioni che colorai alcune con emallume ed eosina, altre col metodo Weigert per riconoscere le fibre elastiche.

Fig. 1.

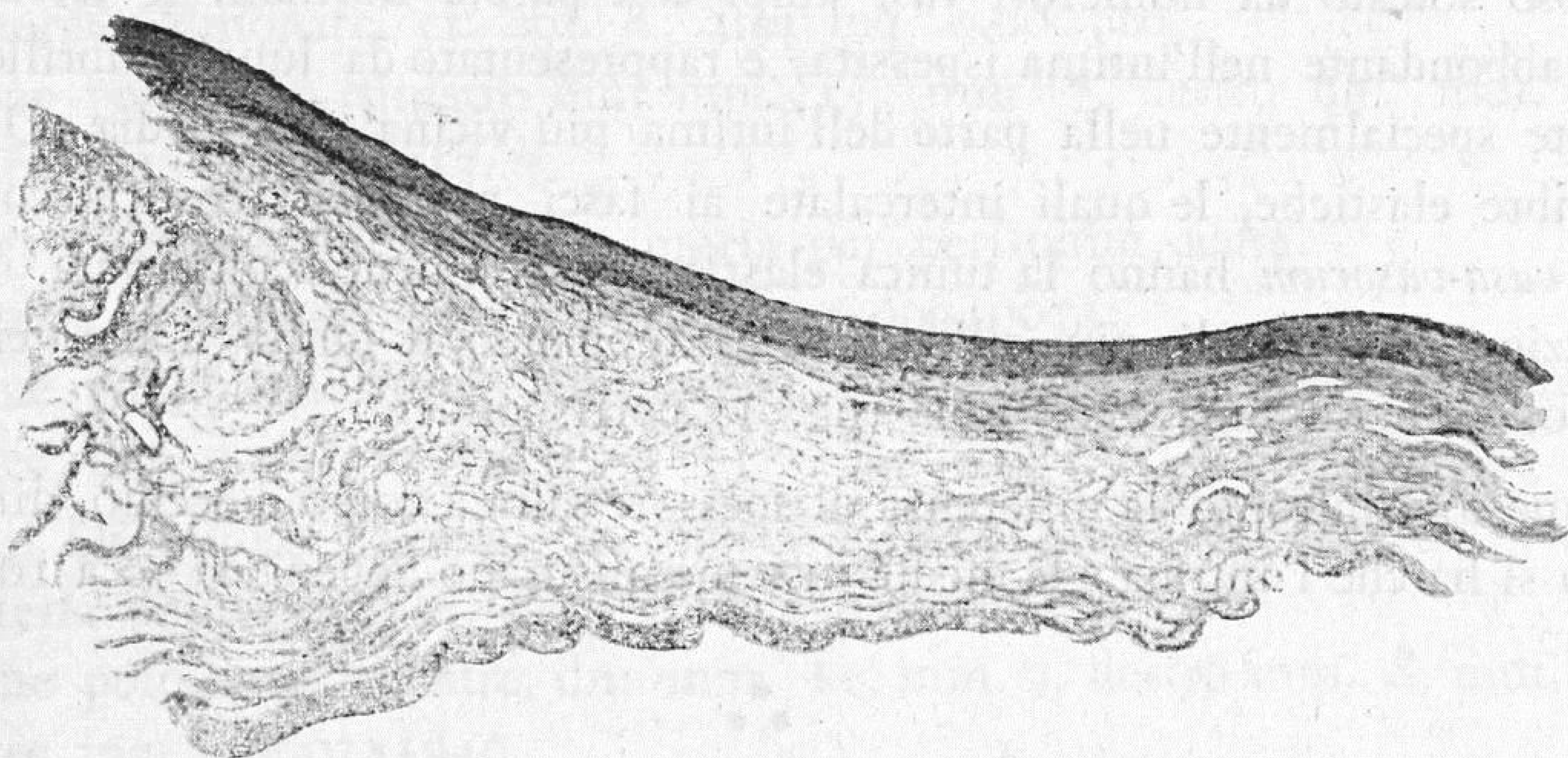
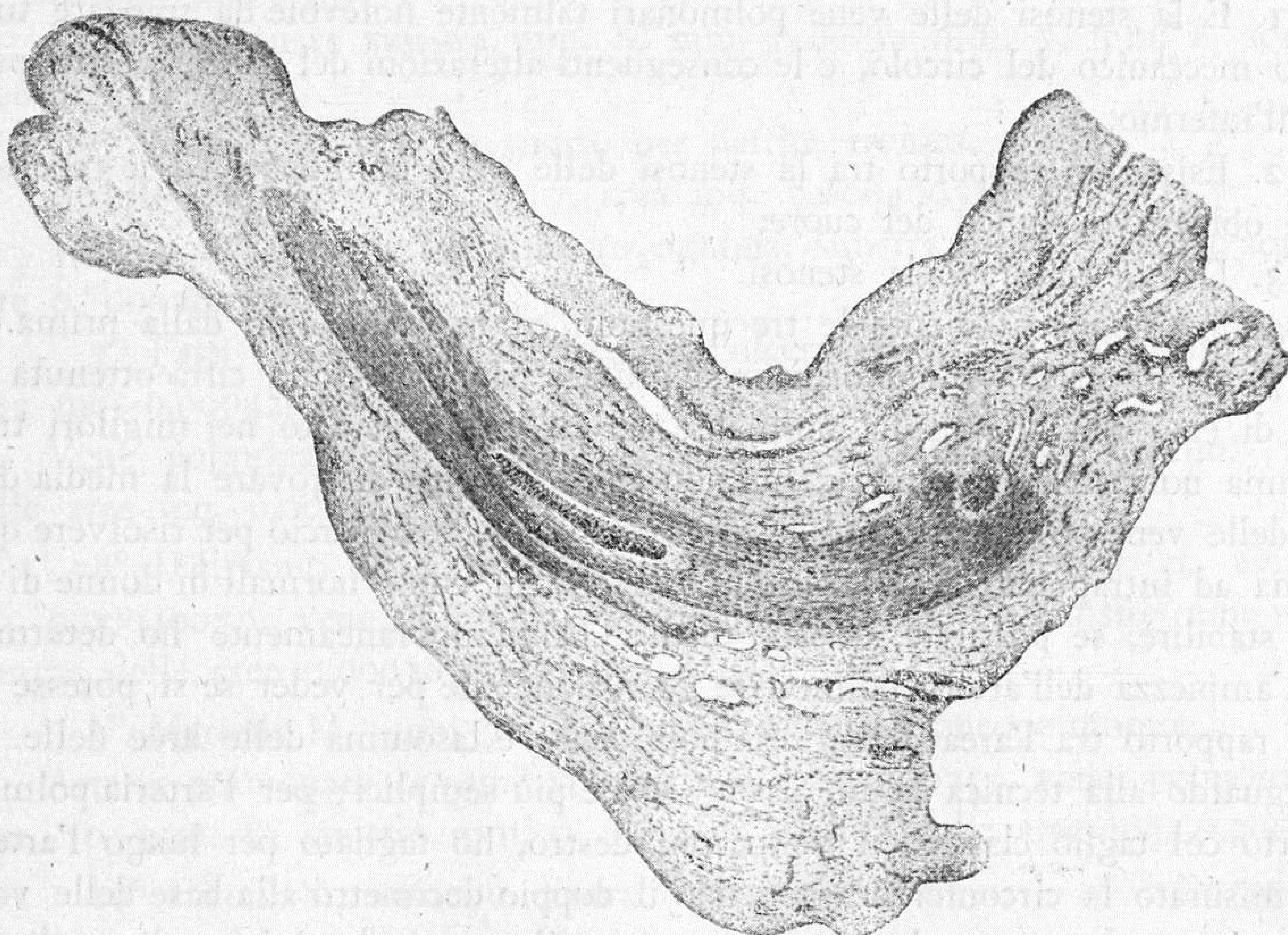


Fig. 2.



All'esame microscopico già con un ingrandimento di 15 diametri sorprende la notevole iperplasia dell'intima e della media delle vene, notevole ma meno pronunziata l'iperplasia dell'avventizio e precisamente l'intima misura mm. 1 e 150 *microni* la media 820 *microni*, l'avventizia mm. 1. L'ispessimento dell'intima è dovuta ad una

iperplasia notevole degli elementi propri della membrana, e ad aumenti di elementi linfoidi sparsi qua e là ed aventi forma o rotondeggiante o lineare. L'endotelio di rivestimento è ben conservato. L'ispessimento non è uniforme in tutto il lume del vaso, ma irregolare, ed in alcuni punti appaiono alla superficie di esso come delle formazioni polipose costituite anche esse da prolificazioni degli elementi della tunica stessa.

Al confine tra l'intima e la media si vedono ampi vasi sanguigni tappezzati da endotelio normale. La media presenta anche essa una infiltrazione di elementi rotondi diffusa in tutto il suo spessore, l'avventizia si presenta costituita da connettivo fibroso solcato da numerosi vasi ampi con parete normali. Il tessuto elastico è molto abbondante nell'intima ispessita, e rappresentato da lunghe fibrille flessuose, accumulate specialmente nella parte dell'intima più vicina alla media. Questa è povera di fibre elastiche, le quali intercalate ai fasci muscolari costituiscono questo strato. I *vasa-vasorum* hanno la tunica elastica perfettamente conservata. Tutte queste alterazioni saltano di più all'occhio paragonando il taglio della vena alterata (fig. 2) col taglio di una vena sana (fig. 1) corrispondenti.

In questo confronto la differenza di spessore salta a colpo d'occhio, difatti in una vena sana si ha che l'intima e la media insieme misurano appena da 90 a 100 *micromi.*

***

In presenza di una tale storia clinica e di un tale reperto anatomo-patologico sorgono tre quistioni e cioè:

1. È la stenosi delle vene polmonari talmente notevole da spiegare tutto il disturbo meccanico del circolo, e le conseguenti alterazioni del cuore destro presentate dall'infermo;

2. Esiste un rapporto tra la stenosi delle vene polmonari ed il reperto dell'esame obbiettivo clinico del cuore;

3. Di che natura è la stenosi.

Esaminiamo partitamente le tre questioni ed incominciamo dalla prima.

Il *grado di stenosi* di un orifizio si giudica paragonando la cifra ottenuta dalla misura di esso con una media normale; per far ciò ho cercato nei migliori trattati d'anatomia normale e patologica, ma non mi è riuscito di trovare la media di ampiezza delle vene polmonari normali. Sono stato costretto perciò per risolvere questo problema ad intraprendere una serie di ricerche su cuori normali di donne di varie età per stabilire, se possibile, questa media. Contemporaneamente ho determinato anche l'ampiezza dell'arteria polmonare corrispondente per veder se si potesse stabilire un rapporto tra l'area dell'arteria polmonare e lasomma delle aree delle vene.

Riguardo alla tecnica da me usata è delle più semplici; per l'arteria polmonare ho aperto col taglio classico il ventricolo destro, ho tagliato per lungo l'arteria e ne ho misurato la circonferenza ponendo il doppio decimetro alla base delle valvole semilunari; per le vene polmonari, ho aperto il ventricolo sinistro, ho tagliato per lungo l'orificio atrioventricolare corrispondente, ho continuato il taglio fino a quella porzione della parete dell'atrio che sta tra i due gruppi di vene polmonari: poi cercando di rendere rotondi gli orifici di queste ne ho misurato il diametro. In questo caso non ho potuto eseguire la misura delle circonferenze, perchè aperta la vena

per lungo non si riconosce più il limite tra la parete dell'atrio e la parete venosa. Dalla circonferenza dell'arteria polmonare e dal diametro delle vene ho dedotto le aree rispettive ed in ogni caso ho indicato l'area dell'arteria e la somma delle aree delle vene.

I casi da me esaminati sono in tutto 25, li riporterò con le relative misure.

1. De Angelis E., anni 40, morta per cachessia malarica e polmonite destra.
Arteria polmonare, cr. cm. 8; area mq. 0,000510.
Vene polmonari destre e sinistre, dm. cm. 1; somma delle aree mq. 0,00031400.

2. De Sanctis A., anni 54, morta per stenosi neoplastica del cieco.
Arteria polmonare, cr. cm. 8; area mq. 0,000510.
Vene polmonari sinistre dm. mm. 15; mm. 7, destro dm. mm. 10; somma delle aree mq. 0,00035753.

3. Cortagna G., anni 64, morta per peritonite acuta.
Arteria polmonare, cr. cm. 7; area 0,00040075.
Vene polmonari sinistre dm. mm. 15, mm. 10; destre mm. 7, mm. 5; somma delle aree mq. 0,000313514.

4. Di Loreto S., anni 70, morta di bronchite acuta.
Arteria polmonare, cr. cm. 7; area 0,00040075.
Vene polmonari sinistre, dm. mm. 11, mm. 9, destro mm. 8, mm. 13, somma delle aree mq. 0,000341940.

5° Vicini E. anni 24, morta per peritonite acuta.
Arteria polmonare cr. cm. 5, area mq. 0,00019825.
Vena polmonare sinistra mm. 8, mm. 9, destra mm. 5, mm. 6, somma delle aree 0,000161916.

6° Tolli C., anni 57, morto per nefrite cronica.
Arteria polmonare cr. cm. 7, area mq. 0,00040075.
Vena polmonare destra mm. 10 ognuna, sinistra mm. 9 ognuna, somma delle aere 0, 00028432.

7° Fatti M., anni 25. Endocardite ulcerosa. Arteria polmonare cr. cm. 6, area mq- 0,000428296.
Vene polmonari destre mm. 10, mm. 8; sinistre mm. 6, mm. 7, somma delle aree mq. 0,000187168.

8° D'Erasmo A., anni 44. Setticemia. Arteria polmonare cr. cm. 7, area mq. 0,00040075: vene polmonari destre mm. 9, mm. 11, sinistte mm. 12 ognuna, somma delle aree 0,000385140.

9° Martelli M., anni 76. Emiparesi destra. Broncopolmonite.
Arteria polmonare cr. cm. 7, area mq. 0,0040075: vene polmonari destre mm. 10, mm. 8; sinistre mm. 7, mm. 9; somma delle aree mq. 0,000230986.

10° Ficoni S., anni 70. Entero colite ulcerosa.
Arteria polmonare cr. cm. 6 1/2, area mq. 0,000334725.
Vene polmonari destre mm. 10, mm. 9, sinistre mm. 12, mm. 8; somma delle aree 0,000,213392.

11° Venturi F., anni 48. Entero colite ulcerosa.
Arteria polmonare cr. cm. 6, area mq. 0,00028650.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 6, sinistre mm. 10, mm. 6; somma delle aree 0,000213592.

12° Forchini G., anni 33. Pulmonite fibrinosa.

Arteria polmonare cr. cm. 7, area 0,00040075.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 8; sinistre mm. 8, mm. 10; somma delle aree 0,000213592.

13° Frasca F., anni 16. Tubercolosi miliare.

Arteria polmonare cr. cm. 5 1/2, area mq. 0,000240625.

Vene polmonari destre mm. 7, mm. 8; sinistre mm. 9, mm. 10; somma delle aree mq. 0,000230986.

14° Guglielmi M., anni 53. Tabe dorsale.

Arteria polmonare cr. cm. 6 1/2; area mq. 0,000334725.

Vene polmonari destre mm. 12, mm. 10; sinistre mm. 8, mm. 9; somma delle aree 0,000302456.

15° Pansini M., anni 53. Carcinoma anulare del piloro.

Arteria polmonare cr. cm. 6, area 0,00028650.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 9; sinistre mm. 9 ognuna; somma delle aree 0,000269504.

Arteria polmonare cr. cm.; area mq. 0,00040075.

16° Sorgi A., anni 50. Nefrite cronica.

Vene polmonari destre mm. 15, mm. 9; sinistre mm. 8, mm. 9; somma delle aree 0,000342700.

17° Cantagalli M., anni 85. Nefrite cronica.

Arteria polmonare cr. cm. 6; area 0,0002865.

Vene polmonari destre mm. 10, m. 11; sinistre mm. 8, mm. 7; somma delle aree mq. 0,000262424.

18° Ceccarelli S., anni 30. Pulmonite fibrinosa.

Arteria polmonare cr. cm. 7; area 0,00040075.

Vene polmonari destre mm. 9, mm. 7; sinistre mm. 7 ognuna. Somma delle aree 0,000179200.

19° Ponfili A., anni 53. Nefrite cronica.

Arteria polmonare cr. cm. 7; area 0,00040075.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 6; sinistre mm. 7, mm. 8; somma delle aree 0,000195614.

20° Quattini G., anni 50. Cirrosi epatica.

Arteria polmonare cr. cm. 8; area 0,00051000.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 8, sinistre mm. 10, mm. 8; somma delle aree 0,00028768.

21° Gastami P., anni 18. Tifo addominale.

Arteria polmonare cr. cm. 6 1/2; area 0,000334725.

Vene polmonari destre mm. 9, mm. 7; sinistre mm. 7 ognuna; somma delle aree 0,000179250.

22° Sisti T., anni 40. Nefrite cronica.

Arteria polmonare cr. cm. 7, area 0,00040075.

Vene polmonari destre mm. 10, mm. 7; sinistre mm. 10 ognuna; somma delle aree 0,000308698.

23° Pompili M., anni 27. Peritonite per perforazione da ulcera tifosa.

Arteria polmonare cr. cm. 6 1/2, area 0,000304725.

Vene polmonari destre mm. 10 ognnna; sinistre mm. 7, mm. 10; somma delle aree 0,000274014.

24° Generali L., anni 90. Bronchite acuta.

Arteria polmonare cr. cm. 7, area 0,00040075.

Vene polmonari destre mm. 15, mm. 5; sinistra mm. 10 ognuna, somma delle aree 0,00035350.

25° Geralo M., anni 41. Pulmonite fibrinosa.

Arteria polmonare cr. cm. 6 1/2, area mq 0,000304725.

Vene polmonari sinistre mm. 10, mm. 8; destre mm. 10, mm. 8; somma delle aree 0,00028768.

Dall'esame dei risultati di questi 25 casi, vengono fuori le seguenti conclusioni:

1° Che non è possibile stabilire una media del diametro degli orifizi delle singole vene polmonari, perchè il lume di queste oscilla tra limiti molto ampî, ed il lume stretto di uno è compensato da quello più largo di un altro.

2° Che tra l'area dell'orificio della pulmonare e la somma delle aree delle vene non vi è un rapporto costante.

3° Che l'area dell'arteria polmonare è sempre maggiore della somma delle aree delle vene.

Mentre la prima conclusione trova, come ho detto, la spiegazione nel compenso tra i varî lumi delle vene, le altre due l'hanno nella facile distensione delle pareti venose in rapporto della rigida arteriosa, e nel fatto che la corrente sanguigna attraversa l'orifizio delle vene per un tempo maggiore di quello che impiega ad attraversare l'orificio dell'arteria.

Questo ultimo fatto si comprende benissimo dando uno sguardo ai tracciati riportati in seguito ed indicanti le curve dei movimenti delle singole parti del cuore, secondo Marey e Chaveau. Da essi risulta che mentre la corrente sanguigna attraversa l'arteria polmonare per il tempo che va da *v* ad *s*, ossia durante la sistole del ventricolo, attraversa inveve l'orificio delle vene per il tempo che va da *v* ad *s* più il tempo d'una parte della pausa.

Avevo già completata questa parte della mia memoria quando continuando le ricerche sulle misure degli orifici delle vene polmonari nell'atrio sinistro ho trovato in Vierordt le seguenti cifre.

Vena polmonare destra superiore diam. mm. 16
Id. id. id. media » 10.
(sbocco sulla precedente)
Vena polmonare destra inferiore diam. mm. 14.3.
Id. id. sinistra superiore diam. mm. 13.
Id. id. id. inferiore diam. mm. 14.

Ora sebbene io non abbia stabilito per le ragioni suddette delle medie dei diametri delle vene, pure è chiaro che queste cifre sono molto al disopra di quelle

ottenute da me, il che può dipendere in parte dal fatto che le mie ricerche sono state praticate su cadaveri di donne, in parte perchè forse le misure sono state prese in altro modo. Tenendomi però fermo al concetto che non è possibile stabilire una media dei diametri, almeno secondo i risultati da me ottenuti, nel giudicare del grado di stenosi del caso clinico sopra esposto adopererò un altro metodo.

Se esaminiamo le cifre ottenute nelle misure sopra ricordate vediamo che ad una data area dell'arteria polmonare corrispondono cifre diverse indicanti la somma delle aree delle vene, le quali oscillano tra un limite minimo ed un limite massimo. Così all'area dell'arteria polmonare con la circonferenza di 7 centimetri corrisponde come somma delle aree delle vene una cifra minima di mq. 0,000195614 ed una massima di 0,000385140, orbene nel nostro caso la circonferenza dell'arteria polmonare è appunto di 7 centimetri l'area perciò è di mq. 0,00040075 e la somma delle aree delle vene è di 0,000050306 cioè in cifra rotonda di mmq. 50 ossia circa quattro volte più piccola della somma minima delle aree delle vene polmonari normali corrispondenti a 7 centimetri di circonferenza, mentre l'oscillazione normale è appena di 1/2 e cioè di mmq. 380 a mmq. 195.

Se poi a questa forte stenosi aggiungiamo anche il fatto che l'ostio delle vene era nel nostro caso molto rigido si comprende benissimo perchè la stasi nel circolo polmonare fosse così notevole e come essa ripercuotendosi nel grande circolo producesse l'enorme cianosi che l'inferma presentava. A provare l'enorme dislivello di pressione del sangue esistente prima e dopo la stenosi dell'ostio delle vene sta il fatto importante della notevole distensione delle vene polmonari a monte del restringimento e del marcato impiccolimento dell'atrio sinistro.

Passiamo ora alla seconda questione.

Il reperto dell'esame obbiettivo per ciò che riguarda l'ispezione, la palpazione e la percussione si spiega benissimo con l'esame anatomico del cuore, non così per ciò che riguarda l'ascoltazione. Per mezzo di questa abbiamo detto che si percepivano due fatti importanti e cioè un soffio in primo tempo, udibile in tutti i focolai ed un secondo tono sulla polmonare notevolmente rinforzata. Questo ultimo fenomeno trova la spiegazione nell'aumento di pressione nel piccolo circolo, ma quale è la causa del soffio in 1° tempo.

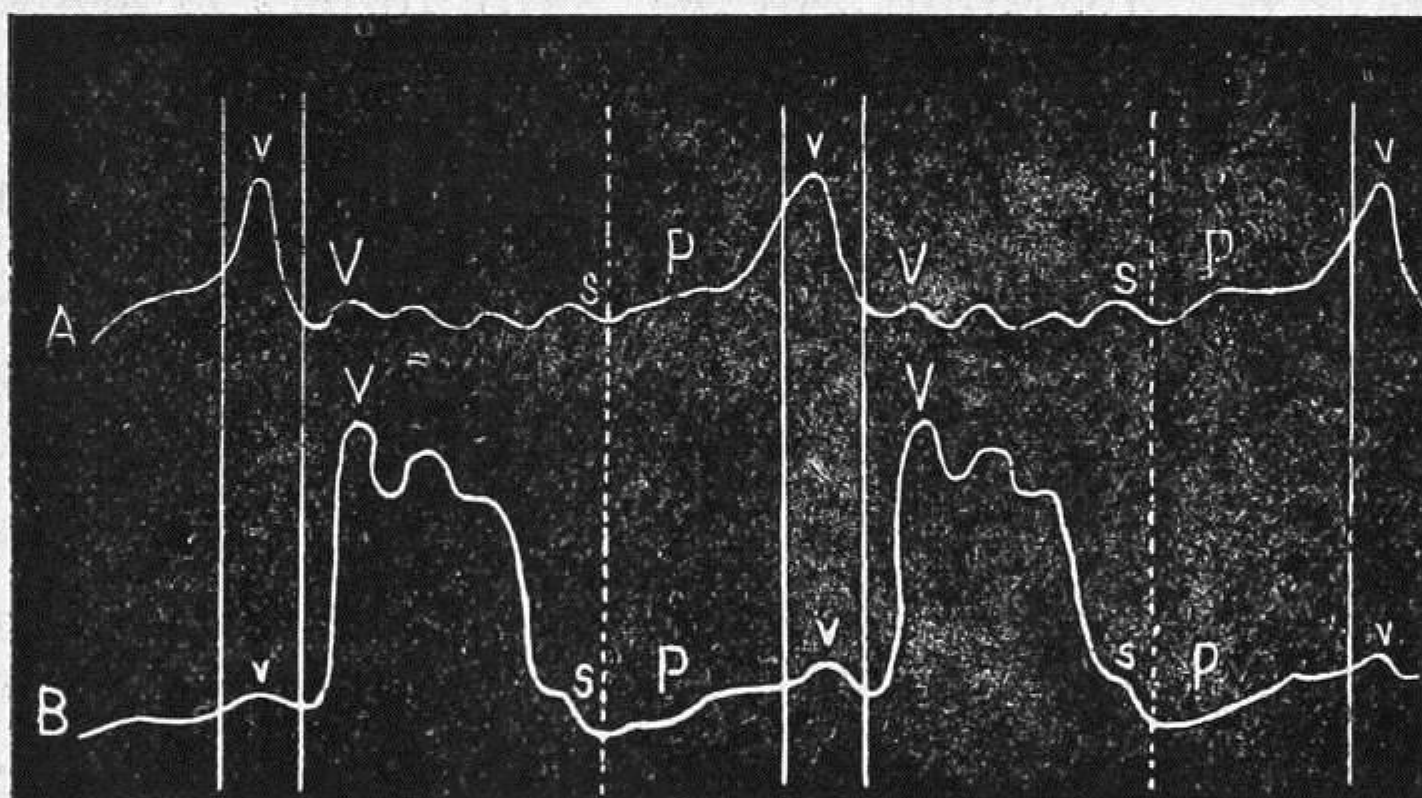
In vita si era fatta diagnosi d'insufficienza mitralica, ma all'esame del cuore la valvola si trovò perfettamente integra, ed integri apparvero pure i muscoli papillari ed il miocardio, in modo da fare escludere con molta probabilità l'ipotesi di un soffio anorganico. D'altra parte essendo normale l'orificio aortico, e l'aorta al suo inizio e così pure l'arteria polmonare non rimane che o pensare ad una insufficienza relativa della tricuspide, ovvero ammettere che il soffio dipendeva dalla stenosi delle vene polmonari. L'esame clinico è contro la prima ipotesi giacchè il soffio non aveva il massimo d'intensità sul focolaio di ascoltazione della tricupide e perchè sebbene esistesse cianosi notevole con sovrariempimento delle vene del collo mancava in queste il polso venoso; l'esame anatomico invece indicava una lieve dilatazione dell'ostio atrio-ventricolare destro, ma basta questo ad ammettere una insufficienza della valvola?

Esaminiamo la seconda ipotesi.

Teoricamente si sa che quando un liquido passa da un canale ristretto in uno

più largo produce un rumore che è tanto più forte quanto maggiore è la velocità del liquido e la differenza di lume dei due canali. Ora questa condizione si verifica nel nostro caso nel quale il canale più stretto è rappresentato dalle vene polmonari, quello più largo dall'atrio destro, quindi vi è la condizione per la produzione di un rumore autoctono: rumore che seguendo la direzione della corrente doveva propagarsi verso la punta del cuore e sentirsi perciò in tutti i focolai. Ma la velocità con cui il sangue attraversava la parte stenosata era tale da produrre un rumore così notevole, mancando una forza che spingesse direttamente il sangue verso di essa? A questa obbiezione non si può rispondere recisamente certo l'enorme ipertrofia del ventricolo destro fa pensare che la pressione sulla vena dovesse essere enorme ed in tal caso possibile la produzione di un rumore notevole.

Meglio ci rendiamo ragione con la seconda ipotesi del tempo e della durata del soffio in rapporto alla rivoluzione cardiaca. A tale scopo riporto qui il tracciato di Mareye Chaveaux riguardante la rivoluzione cardiaca rispetto al seno ed al ventricolo, dove v indica la contrazione del seno, V quella del ventricolo, s la chiusura delle valvole semilunari; P la pausa. (Fig. 3).



Il seno dunque si riempie in tutto quel tempo che intercede fra due sistole auricolari ossia nel tempo che va nel tracciato da V a P e che corrisponde alle sistole ventricolari ed alla pausa.

Perciò un rumore prodotto dal passaggio del sangue attraverso le vene polmonari ristrette dovrà incominciare col 1° tono ed estendersi fin dopo la chiusura delle valvole semilunari (s) ossia dopo il 2° tono dovrà essere cioè *sistolico diastolico*. Nel nostro caso il rumore era molto prolungato, ma non si estendeva al di là del piccolo silenzio e ciò potrebbe spiegarsi col fatto che quando il seno è per riempirsi il rumore si va talmente affievolendo da non essere più percepito.

Non nascondo che questo mio ragionamento è un po' artificioso, però ho voluto richiamare l'attenzione su questi fenomeni ascoltatori e sulle varie interpretazioni nella speranza che possano essere utili a chi avesse la fortuna di sospettare in vita una lesione di tal genere.

Non voglio chiudere queste poche considerazioni cliniche senza richiamare la attenzione sopra un fenomeno che da altri è stato riscontrato nelle lesioni delle arteriuzze polmonari cioè la *cianosi*. Si sa che esiste una malattia in cui la cianosi è il sintomo principale ossia il *morbo bleu*, dovuto a mescolenza del sangue arterioso col venoso per incompleto sviluppo di talune parti del cuore o dei grossi vasi. Si

sa anche che le lesioni del cuore destro quale l'insufficenza e la stenosi delle tricuspidi possono dar cianosi notevoli. Orbene se si pensa che il morbo bleu è congenito, se si pensa che l'insufficienza e la stenosi della tricuspide sono anche per lo più congenite, e che quando sono acquisite hanno fatti ascoltatori propri associati al polso venoso, si comprende come se in presenza di una cianosi intensa si possano escludere i due gruppi precedenti di malattia è giusto pensare ad una stenosi o delle arteriuzze polmonari o dell'orifizio delle vene polmonari. E questo mi sembra il solo punto da utilizzarsi rispetto alla diagnosi di queste rarissime malattie.

Veniamo ora all'ultima questione.

Dall'esame microscopico dei tagli risulta chiaramente che siamo in presenza di un processo di meso ed endoflebite, ma se è facile poter stabilire ciò altrettanto è difficile dirne la causa, giacchè nè l'esame anatomico accurato, nè l'anamnesi ci forniscono alcun indizio.

Il reumatismo articolare, la polmonite, il tifo, la blenorragia, l'influenza, la sifilide, l'acool, la gotta ecc. mancano nell'anamnesi dell'inferma, e d'altra parte il reperto microscopico non ci autorizza a pensare ad una lesione tubercolare cosicchè siamo costretti a concludere per un processo di natura ignota.

Riassumendo, delle tre questioni cui ha dato luogo la esposizione del presente caso, solo una si è potuta risolvere in modo sicuro e cioè che la stenosi delle vene polmonari era la causa di tutta la sindrome morbosa che l'inferma presentava. Per ciò che riguarda le altre due ed attorno alle quali non ho potuto che formulare delle ipotesi, non ci resta che sperare che altri casi ne diano la soluzione.

BIBLIOGRAFIA.

Aust. Casuisticer Beitrag zur Sclerose der Lungenarterie. — Münchener med. Wochenschrift N. 39 1892.

Bamberger. H. Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. 1857.

Bauer u. Bollinger. Ueber idiopathische Herzvergrösserung. Zeitschrift der med. Fakultät der Universität München zur Feier des fünfzigjahrigen Jubilämus des Hern Geheimath von Pettenkofer. — Centbl. fur Allgm. Path. und path Anal. 1894 S. 928.

Bruning. H. Untersuchungen über das Vorkommen der angiosklrose in lungenkreislauf. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur Allgmeine Pathologie 1901.

Dittrich. Ueber den Laennec'schen Lungeninfarctus u. s. w. Erlanger 1850.

Dionisi. Su una causa rara di ipertrofia del ventricolo destro. — Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, Maggio 1894.

Gerhardt. Ueber dir Compensation von Mitralfehlern. — Archiv. fur experiment. Pathol. und Pharmak. 1901. Bad. 45.

Klob. Wiener Wochenblatt 1865 XXI.

Krehl. Fisiologia Patologica 1899.

Petit. Malattie del cuore (Trattato di patologia speciale medica di Charcot, Bouchard, Brissaud).

Romberg. Ueber Sklerose der Lungenarterie. Arb. der med. Klinik zu Leipzig 1893.

Rattone. L'arteriosclerosi della polmonare. — Archivio per le scienze mediche. Volume IX. N. 1886.

Saune. De l'atherome de l'arterie pulmonaire — Thèse de Paris 1877.

Scrötter. Erkrankungen der Gefässe. — Specielle Path. u. Therap. v. Nothnagel.

Oettinger. Malattie dei vasi sanguigni (trattato di patalogia speciale medica di Chanot, Bouchard, Brissand).

III.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Ettore Marchiafava

Sulle ulceri tubercolari dello stomaco.

Studio del Dott. MARIO SPARTACO GIORGI.

Con lo scopo di portare un contributo alla casuistica abbastanza scarsa delle lesioni tubercolari dello stomaco, ho tratto argomento per questo scritto dallo studio di un caso di tubercolosi ulcerosa dello stomaco, occorso nel passato anno nell'ospedale di Santo Spirito e dimostrato dal prof. Marchiafava.

Si trattava di un giovanetto di 15 anni entrato all'ospedale il 17 febbraio 1901 e morto il 15 marzo 1901. All'età di 12 anni era stato ricoverato in un ospizio in Ancona, dove era rimasto fino al dicembre del 1900 esercitando il mestiere di fonditore.

Da un anno circa aveva febbri vespertine con brividi e sudori notturni; e pochi giorni prima dell'ingresso all'ospedale, aveva cominciato a soffrire di dolori addominali e diarrea. L'infermo era profondamente anemico ed emaciato, presentava i segni di pregressa scrofolosi del collo ed edema dell'arto inferiore a sinistra

Durante la degenza nell'ospedale fu sempre apirettico, la diarrea continuò ribelle ad ogni cura e l'infermo morì in stato marantico.

All'autopsia si trovò: scrofolosi delle glandole peribronchiali, specie di destra con rammollimento d'una di esse. Periesofagite ed esofagite tubercolare con perforazione dell'esofago. Gangrena dell'ilo del polmone destro. Peritonite cronica tubercolare. Gastrite ed enterite tubercolare ulcerosa.

Lo stomaco presentava le seguenti particolarità: per la forma, la capacità, lo spessore appariva normale; sulla mucosa si notavano però parecchie ulcerazioni e precisamente sulla parete anteriore alla distanza di 4 centimetri e mezzo dalla grande curvatura e di altrettanto dal cardias la continuità della mucosa, era interrotta da un'ulcerazione a bordi rilevati, frastagliati e tagliati a picco, con fondo grigio-sporco.

Questa ulcerazione misurava un centimetro e mezzo, era disposta in direzione perpendicolare al grande asse longitudinale dello stomaco e si approfondava per due millimetri circa nello spessore della parete gastrica (questa aveva lo spessore di 3 mm.); non si notavano alterazioni nel tratto di sierosa corrispondente. Un'altra ulcerazione si riscontrava vicino a questa in corrispondenza della piccola curvatura, alla distanza di un centimetro e mezzo dall'orificio cardiaco; questa ulcerazione aveva contorni irregolari, margini frastagliati e rile-

vati, ed era percorsa nel fondo da residui di mucosa sotto forma di pliche di vario spessore, intrecciantisi in vario senso; queste spiccavano sul fondo d'aspetto caseoso, per il colorito roseo. Poco al di sotto di essa si riscontrava un'altra, ulcerazione rotondeggiante più piccola delle precedenti. In vicinanza del piloro s'incontravano altre due ulcerazioni, una nella parete anteriore e l'altra nella parete superiore dello stomaco. La prima di figura quadrangolare misurava tre centimetri e mezzo per un centimetro e mezzo; aveva anche essa i margini prominenti e callosi ed il fondo liscio, all'apparenza costituito dalla muscolare dello stomaco. L'ulcerazione della parete superiore era anche essa di figura irregolare a contorni serpiginosi e si approfondava per due millimetri. Sul fondo si vedevano dei tubercoli.

I tratti dello stomaco che comprendevano le ulcerazioni descritte, furono oggetto di ricerche microscopiche che dettero il risultato seguente:

A livello delle ulcerazioni era scomparso lo strato glandolare della mucosa e il fondo dell'ulcera appariva costituito da accumuli rotondeggianti di elementi linfoidi che poggiavano, a seconda della profondità dell'ulcerazione, ora sulla *muscularis mucosae* ed ora sulla tonaca muscolare della parete gastrica.

Questi accumuli di elementi linfoidi o erano del tutto caseificati o presentavano solo caseificazione al centro. Scarsissimi apparivano tra gli elementi linfoidi i bacilli tubercolari ed eccezionali le cellule giganti.

In alcuni tratti l'infiltrazione dei linfociti si diffondeva anche nelle tonache muscolari, disponendosi per lo più intorno ai vasi sanguigni, e qualche volta raggiungeva anche la sierosa nella quale si rinveniva scarsamente qualche tubercolo. Ai margini dell'ulcera era notevolissima l'infiltrazione di linfociti, che si estendeva anche a distanza, tra i tubi glandolari conservati.

Questi non presentavano alterazioni. In tratti di parete dello stomaco vicini alle ulcere occorreva di trovare noduli rotondeggianti di elementi linfoidi, in genere caseificati al centro e situati nella *muscularis mucosae:* le glandole soprastanti apparivano normali nella loro struttura; solo era più o meno infiltrato di elementi linfoidi il tessuto interglandolare.

Al rammollimento di questi noduli d'infiltrazione caseificati si debbono le ulceri che si produco in modo analogo a quanto accade nella tubercolosi ulcerosa dell'intestino. Mi pare a questo proposito si debba accettare quanto scrive Talamon sulla successione dei fatti che conducono alla formazione di ulceri tubercolari dello stomaco: « Formazione di un grosso tubercolo per la riunione di granulazioni sviluppate nella sottomucosa, caseificazione del centro di questo tubercolo progrediente verso la periferia ed infine eliminazione dei prodotti caseosi alla superficie della mucosa ulcerata. »

In modo che la distruzione delle glandole della mucosa avverrebbe secondariamente.

Dai caratteri rilevati coll'esame macroscopico e più ancora da quelli messi in chiaro coll'osservazione microscopica, risulta manifesta la natura tubercolare delle ulcerazioni gastriche in parola. È noto difatti che la tubercolosi dello stomaco si può diagnosticare solo con la ricerca microscopica in maniera certa, e

che l'esame macroscopico può indurre in errore, come dimostra un caso di Heine, che osservò in uno stomaco ulcerazioni di varia grandezza con fondo caseoso e con tutti i caratteri macroscopici delle ulceri tubercolari tanto da giustificare che si trattasse di queste, mentre con l'esame microscopico dovette modificare il suo giudizio.

Nel caso da me studiato coll'esame di molti preparati sono riuscito a trovare solo in una sezione pochi bacilli di Koch e in un'altra un tubercolo con la tipica struttura.

La rarità di questo processo ammessa dai principali scrittori di anatomia patologica, e la diversità delle opinioni sostenute per spiegare la rarità e la genesi di questa lesione sono gli argomenti che invoco per giustificarmi se a proposito di questo caso mi permetto di riferire quanto mi è stato possibile raccogliere sulle questioni accennate. Devo pure aggiungere che anche in lavori recentissimi riassuntivi sulla tubercolosi (H. Dürck e Oberndorfer), le lesioni tubercolari dello stomaco sono appena accennate; eppure meriterebbero di essere meglio conosciute se si pensa specialmente che molti casi di ulceri dello stomaco di lunga durata sono probabilmente tubercolari e che qualche volta è stato anche possibile farne la diagnosi con l'iniezione di tubercolina (Petrushky).

Rarità delle lesioni tubercolari dello stomaco.

I principali trattatisti di anatomia patologica sono concordi nello ammettere la rarità della localizzazione della tubercolosi nello stomaco.

Così il Cruveilhier ritiene che le lesioni tubercolari siano affatto eccezionali nello stomaco, nè molto differente è l'opinione del Rokintanskj che crede che il tubercolo dello stomaco e l'ulcera tubercolare del medesimo, siano in generale un reperto raro, rarissima poi è la tubercolosi primitiva di tale organo.

Il Lebert dice che i tubercoli sono rari nel tessuto sottomucoso dello stomaco, e non ha osservato che un piccolo numero di esempi di granulazioni gialle sottomucose poco estese e senza ulcerazione.

L'Andral crede che lo stomaco partecipi nei tisici alle alterazioni che in essi subisce l'intestino, ma le alterazioni che esso presenta sono d'altra natura, così d'ordinario non vi si trovano nè ulcerazioni nè tubercoli, ma la sua membrana mucosa è assai spesso rammollita e le sue pareti assottigliate.

Il Bock scrive che la tubercolosi dello stomaco è estremamente rara, mai primitiva e si riscontra in casi di tubercolosi intestinali largamente diffusa.

Il Papavoine in 50 fanciulli tubercolosi ha trovato una sola volta un'ulcera dubbia.

Il Föster crede che i tubercoli siano rarissimi e si trovino insieme ad una tubercolosi molto diffusa.

Il Cornil ed il Ranvier, il Waldenburg ed il Klebs hanno ferma opinione della rarità della tubercolosi gastrica, anzi il Klebs così si esprime : Tanto frequente e largamente diffuso è il tubercolo dell'intestino, altrettanto raro lo si riscontra nello stomaco.

L'Orthe pure ritiene che la tubercolosi dello stomaco sia un fatto eccezionale; tuttavia crede che la immunità dello stomaco di fronte alla tubercolosi non sia assoluta, e crede che colle ulceri gastriche coesistano quasi sempre lesioni tubercolari intestinali; ma che si possono trovare anche senza di queste; ritiene come sede prediletta la regione pilorica.

Rilliet e Barthez hanno trovati 21 casi di lesioni tubercolari dello stomaco sopra 141 necroscopie. Ma in 14 casi le ulcerazioni avevano solo l'apparenza tubercolare senza traccia di materia tubercolare propriamente detta, che forse secondo l'opinione degli AA. dovevano averla avuta ad un dato periodo della loro evoluzione.

Willingk su 241 casi di tubercolosi del tubo digestivo ha trovato solamente 4 volte tubercolosi dello stomaco.

Il Parrot ha riscontrato una sola volta l'ulcera tubercolare dello stomaco.

Il Gerhardt su 418 sezioni di fanciulli tubercolosi ha riscontrato due soli casi di ulcera tubercolare dello stomaco.

Il Bednar su 14 casi di tubercolosi di bambini lattanti ha riscontrato un solo caso di tubercolosi gastrica.

M. Letulle trovò un solo caso di tubercolosi dello stomaco su 108 autopsie di tisici. Si trovarono 10 noduli sottomucosi della grandezza di un piselio in parte ulcerati e caseificati. Il microscopio mostrò la presenza di bacilli.

Simmonds su 2000 sezioni di tisici potè trovare solo 8 volte tubercolosi dello stomaco.

***

I casi di tubercolosi dello stomaco descritti, molti dei quali si trovano citati nel lavoro di Marfan, sono i seguenti:

CASO I. (Baron). Uomo di 48 anni dedito alla crapula. All'autopsia si riscontra che l'orifizio cardiaco è trasformato in tessuto tubercolare.

CASO II. (Bignon). In un fanciullo di 6 1/2 anni ha riscontrato estesa tubercolosi peritoneale, inoltre sulla grande curvatura in prossimità del gran fondo cieco dello stomaco si vedeva una perforazione circolare a margini netti grossa come un pezzo da venti centesimi. In vicinanza della perforazione la mucosa era sollevata da un tubercolo avente i caratteri del cosidetto tubercolo crudo (Laennec); altro tubercolo contornato da infiltrazioni sanguigne e qualche piccola granulazione esistono un poco più lontano.

Secondo l'A. i tubercoli si sarebbero sviluppati prima sotto il peritoneo e poi avrebbero invaso e distrutto le tuniche gastriche.

CASO III. (Besnier). Riferisce d'un adulto che morì in seguito a perforazione gastrica occasionata dall'apertura di un ascesso tubercolare di un ganglio linfatico dell'addome.

CASO IV. (Pauliki). Alla necroscopia d'un individuo adulto tubercoloso ha riscontrato nello stomaco, nella regione pilorica qualche ulcerazione irregolare di grandezza variabile con margini tumefatti e congestionati; una di queste ulceri, situata a quattro dita trasverse dall'orifizio pilorico verso la faccia anteriore dell'organo, era sede di una perforazione rotonda che aveva dato passaggio alle materie alimentari.

CASO V. (Oppolzer). In un caso ha veduto una comunicazione tubercolare tra lo stomaco e il colon.

CASO VI. (Pozzi). Uomo di 39 anni; presenta caverne tubercolari, giammai aveva avuto vomito, ma aveva diarrea da lungo tempo. All'autopsia si riscontra che l'intestino è

sede di ulceri tubercolari. Lo stomaco verso la parte mediana a livello della grande curvatura presenta un'ulcerazione circolare di un centimetro e mezzo di diametro a margini infiltrati e formanti una specie di cercine che galleggia nell'acqua. L'esame istologico mostra che lo strato superiore della mucosa è intatto intorno all'ulcerazione e che contiene glandole la maggior parte delle quali ha subìto una dilatazione cistica. Il bordo sollevato dell'ulcera presenta nel tessuto congiuntivo sottomucoso una proliferazione considerevole ed una grande quantità di elementi giovani. Il fondo è formato dallo strato muscolare.

CASO VII. (Labadie-Lagrave). Presenta alla società anatomica una osservazione di grande interesse. All'autopsia di un vecchio tisico si trova una cicatrice stomacale alla piccola curvatura ed a livello di tale cicatrice ha riscontrato un ganglio fibroso aderente alle pareti dello stomaco.

CASO VIII. (Lorej). Malato con tubercolosi dei polmoni, dei gangli bronchiali e della terza costa ed avente una sinfisi cardiaca. All'autopsia si riscontrano le pareti dello stomaco assai ispessite, la mucosa è congestionata echimotica e presenta qua e là su delle eminenze mammellonate delle piccole ulcerazioni, numerose specialmente a livello della parete posteriore.

L'esame microscopico dimostra trattarsi di ulcerazioni tubercolari.

CASO IX. (Litten). Giovane di 30 anni che non aveva presentato durante la sua vita alcun disturbo gastrico e che morì in seguito ad una tubercolosi polmonare laringea e peritoneale. Alla necroscopia oltre le lesioni del polmone si trovò a livello della parete anteriore dello stomaco non lungi dalla piccola curvatura un'ulcera che misurava 4 centimetri in lunghezza e 3 centimetri in larghezza. I margini della soluzione di continuo erano frastagliati ed infiltrati di sangue, su di essi erano seminati dei tubercoli grossi come una testa di spillo, d'un colore grigio giallastro; tubercoli si riscontravano a livello della sierosa ispessita. Furono riscontrate pure cellule giganti. Al fondo dell'ulcera si distingueva lo strato muscolare. L'esame microscopico mostrò dei noduli caratteristici con cellule giganti. L'intestino è del tutto privo di qualsiasi localizzazione tubercolare.

CASO X. (Karl Breuss). Secondo Cazin avrebbe osservato un caso di tubercolosi dello stomaco.

CASO XI. (Hattute, riportato da Spillmann). Ha osservato in un caso il piloro fornito di un anello duro, cartilagineo sul quale la mucosa ulcerata è distrutta e sostituita da un ammasso di granulazioni analoghe alle granulazioni tubercolari del peritoneo.

CASO XII. (M. Duguet). Uomo di 30 anni morto per tubercolosi del polmone, dell'intestino e del peritoneo. All'autopsia si trova inoltre una ulcerazione della mucosa dello stomaco nella regione pilorica, questa ulcerazione misurava un millimetro di diametro. Dall'esame microscopico risulta che l'ulcerazione interessa solamente la mucosa. Il fondo dell'ulcerazione è formato dallo strato celluloso dello stomaco. I bordi sono costituiti da un tessuto embrionale non ancora distrutto, sormontato dallo strato glandolare. Sembra che, intorno alla ulcerazione, le glandole siano aumentate di volume.

CASO XIII. (M. Theophile Anger). Infermo che durante la vita ha avuto anoressia e vomito. All'autopsia l'A. ha riscontrato lo stomaco aderente agli organi vicini ed a masse tubercolari. Sulla faccia interna dello stomaco ha notato, a livello della grande curvatura, una chiazza emorragica, e, nelle vicinanze del piloro, più ulcerazioni isolate che corrispondono a degli induramenti tubercolari della parete. Ha riscontrato pure ulcerazioni tubercolari nell'intestino.

CASO XIV. (Quenù). Nella sua memoria del 1879 scrive d'aver veduto un caso di tubercolosi gastrica.

CASO XV. (Talamon). Bambino di quattro anni e mezzo; durante la vita ha avuto qualche vomito. All'autopsia si riscontrarono degli ammassi caseosi nei polmoni e delle ulce-

razioni tubercolari dell'intestino dal duodeno alla valvola ileo-cecale. Nello stomaco notevolmente dilatato si riscontrano sette ulcerazioni, la cui natura tubercolare è perfettamente dimostrata dall'esame microscopico.

CASO XVI. (Gille-Brechemin). Individuo di 18 anni tubercoloso morto dopo due ore che aveva avuto un vomito di circa due o tre litri di sangue. Alla necroscopia si rinvenne, oltre le lesioni polmonari, sulla mucosa dello stomaco una ulcerazione grande come una moneta di cinquanta centesimi sedente su di un fondo indurato. I margini formano un rilievo circolare; nell'ulcera si nota una materia biancastra di aspetto caseoso, la quale probabilmente è di natura tubercolare, formata da un nodulo tubercolare rammollito. In corrispondenza dell'ulcerazione il peritoneo è ispessito e limitato da membrane vascolari. L'esame istologico dimostra che il fondo dell'ulcera è stipato da tubercoli. I noduli tubercolari sono specialmente abbondanti nella zona sottoglandolare. Nessuna lesione tubercolare nell'intestino.

CASO XVII. (M. Barth). Individuo tubercoloso che durante la sua vita non aveva avuto che diarrea. All'autopsia si riscontrano nella faccia mucosa dello stomaco delle piccole prominenze d'un bianco grigiastro disseminate specialmente verso la grande curvatura. L'esame istologico ha dimostrato la loro natura tubercolare. Ulcerazioni tubercolari si riscontrano pure nell'intestino.

CASO XVIII. (Cazin). Fanciullo di 11 anni affetto da adenopatie tubercolari del collo; ebbe un'ematemesi abbondante, morì di peritonite. All'autopsia si riscontrano poche lesioni tubercolari nei polmoni. Lo stomaco è dilatato, verso il cardias si riscontra un'ulcerazione circolare della grandezza di una moneta da venti centesimi, sul suo fondo grigio rossastro si vedono tre o quattro tubercoli, e su tutta la regione circonvicina una quantità di granulazioni irregolarmente disseminate sollevano la mucosa. Allo esame microscopico i tubercoli sedenti in fondo all'ulcera si mostrano costituiti di sostanza caseosa; nelle granulazioni non ulcerate fu nettamente constatata la presenza di cellule giganti. Non si riscontra alcuna localizzazione tubercolare nell'intestino.

CASO XIX. (Eppinger). Uomo di 30 anni che durante la vita ha presentato i sintomi di enfisema polmonare con dilatazione del cuore destro, inoltre dolori gastrici e diarrea. All'autopsia si riscontra: tubercolosi del polmone destro, enfisema, dilatazione del cuore destro, sclerosi della milza, del rene e del fegato, tubercolosi miliare dei polmoni, dei reni e dello stomaco. Nulla nell'intestino. Sulla mucosa dello stomaco si vede, dal cardias al piloro, una quantità innumerevole di perdite di sostanza, variabili da un seme di canape ad una superficie di un centimetro e mezzo di diametro. Queste ulcerazioni sono contornate da un cercine sollevantesi da un fondo giallastro in punti liscio, in punti granuloso. Si vedono inoltre moltissime granulazioni infiltranti la mucosa e formanti prominenze. Lo stomaco è solcato da pieghe.

CASO XX. (Eppinger). Pazzo che muore con fenomeni d'edema polmonare. All'autopsia si riscontra: tubercolosi ulcerosa dell'apice destro, tubercolosi miliare dei polmoni, dello stomaco e del fegato, atrofia del cervello, edema polmonare. Lo stomaco si trova dilatato e solcato da pieghe, vi si riscontrano ulcerazioni della grossezza di un piccolo pisello aventi i margini ispessiti formanti un cercine che limita un fondo giallastro. Il resto della mucosa è disseminato da granulazioni miliari. Nulla nell'intestino.

CASO XXI. Un caso quasi simile al precedente è stato pubblicato da Chwostek.

CASO XXII. (Serafini). Uomo di 33 anni. All'autopsia si riscontrò tubercolosi polmonare e tubercolosi delle glandole mesenteriche. Nello stomaco si rinvennero ulcerazioni nella porzione pilorica ed ulcerazioni vicino al cardias; l'esame batteriologico ha dimostrato la presenza di bacilli tubercolari.

CASI XXIII-XXV. (Hamilton A.). L'A. ha illustrati tre casi di ulcerazioni tubercolari dello stomaco. Trovò nel fondo e nelle pareti delle ulceri una notevole quantità di bacilli tubercolari, solo in un caso trovò tipiche cellule giganti. In tutti e tre i casi esisteva una tisi bacillare e nell'ultimo anche una peritonite tubercolare.

CASI XXVI-XXXII. Il Kul in un recente lavoro ha studiato microscopicamente sette casi di tubercolosi gastrica.

CASO XXXIII. (Coats). Tubercoloso morto per marasma. All'autopsia si osserva sulla mucosa gastrica un gran numero di ulcerazioni di aspetto granuloso, superficiali e che presentano nettamente la struttura tubercolare; nel loro tessuto si contengono numerosi bacilli di Koch.

CASO XXXIV. (Barbacci). Soldato di 23 anni morto all'ospedale di Modena. All'autopsia si notò tubercolosi polmonare. Nello stomaco si rinvennero quattro ulcerazioni, una situata nella porzione inferiore dell'anello pilorico, un'altra sulla parete anteriore dello stomaco alla distanza d'un centimetro e mezzo dall'anello pilorico e non più di due centimetri dalla piccola curvatura; a tre centimetri da questa e a due e mezzo dalla piccola curvatura si riscontra la terza ulcerazione: la quarta è situata sulla parete posteriore vicino alla grande curvatura. La natura tubercolare di queste ulcerazioni è confermata dall'esame microscopico.

CASI XXXV-XXXIX. (Thorel). Descrive cinque casi di turbercolosi dello stomaco: non gli riuscì dimostrare i bacilli della tubercolosi nelle ulcerazioni in tutti i casi.

CASO XL. (Weinberg). Potè dimostrare in uno stomaco appartenente ad un individuo morto per tubercolosi una straordinaria neoformazione di elementi follicolari.

CASO XLI. (Wilms). Ebbe occasione di constatare, in casi di tubercolosi miliarica, lo stomaco seminato di noduli, che per la loro piccolezza potevano essere riconosciuti solo microscopicamente e che erano di natura tubercolare. Questi noduli si riscontravano nel tessuto interglandolare.

CASO XLII. (Blumer). Descrisse ulceri multiple tubercolari dello stomaco in un caso di tubercolosi miliarica.

Come risulta dall'esposizione di questi casi la maggior parte dei quali fu studiata in maniera completa, anche dal punto di vista microscopico, le lesioni tubercolari dello stomaco si associano di regola a tubercolosi polmonare ed intestinale e sono veramente rare.

CAUSE INVOCATE PER SPIEGARE LA RARITÀ DI QUESTE LESIONI.

La rarità della tubercolosi dello stomaco è stata spiegata ammettendo che le pareti dello stomaco offrano una resistenza notevole all'attecchimento dei germi della tubercolosi. Ora, questa resistenza sarebbe determinata in parte dalla peculiare struttura dello stomaco e in parte dalla sua funzione. Si sa che la tubercolosi intestinale ha la sua sede principale negli apparecchi linfatici che giacciono immediatamente sotto l'epitelio, e sono perciò esposti ad essere invasi facilmente dai bacilli della tubercolosi: nello stomaco invece i follicoli linfatici non giacciono immediatamente sotto l'epitelio, ma al di sotto di uno strato di mucosa che costituisce un rivestimento continuo al follicolo stesso, il quale spesso è anzi completamente annidato nella sottomucosa: di qui si trasse argomento per concludere che i follicoli fossero più protetti contro l'invasione di bacilli tubercolari. Il Klebs ammette inoltre che l'esiguo sviluppo dei follicoli linfatici nello stomaco possa spiegare anche la rarità della tubercolosi di quest'organo, e l'Orth accetta questa opinione poggiandosi anche sul fatto che da alcuni istologi è persino negata l'esistenza di follicoli linfatici nella mucosa dello stomaco. Il Klein, infatti, così scrive in proposito: i follicoli linfatici come glandole follicolari o unite in placche

del Peyer quali sono ammesse nello stomaco dal Frerichs, dal Bruch, dal Bichoff, dal Kölliker, non sono riuscito a trovarli in nessuno degli animali da me studiati e neppure nell'uomo. Per spiegare la rarità delle localizzazioni gastriche del bacillo tubercolare è stato anche invocato il movimento da cui è animato lo stomaco. Infatti noi sappiamo dalla fisiologia che quest'organo è dotato di movimenti peristaltici molto attivi per i quali il contenuto gastrico viene ad essere rimescolato e poi in un tempo relativamente breve viene immesso nell'intestino. Il continuo moto, ed il breve soggiorno del contenuto gastrico nel ventricolo sono le ragioni che possono essere prese in considerazione nel ricercare le cause della rarità della localizzazione tubercolare nello stomaco; infatti il Barbacci studiando il modo di diffondersi della tubercolosi nel canale intestinale mette in rilievo che essa attecchisce e si diffode specialmente in quelle parti dell'intestino che sono più fisse; e per vero le località ove troviamo più frequentemente e più intensamente sviluppata la turbercolosi, sono: l'estremità inferiore del tenue, del colon ascendente e l'S iliaca, che rappresentano le parti meno mobili del canale intestinale.

La scarsità dei follicoli linfatici, i movimenti attivi dello stomaco non bastano però da soli a spiegarci la rarità delle ulcerazioni tubercolari gastriche.

Lo Ziegler e l'Orth chiamano in azione un altro fattore: il potere antiputrido del succo gastrico già noto fin dai tempi dello Spallanzani. Il Pszewoski ritiene che la presenza del succo gastrico sia sfavorevole allo sviluppo dei bacilli; ma Cadeac e Bonnay facendo delle ricerche sull' azione microbicida del succo gastrico sul bacillo piocianico, sul bacillo dell'antrace e della tubercolosi vedono che nutrendo dei cani con masse tubercolari, anche dopo 12 ore dall'ingestione i bacilli tubercolari erano ben colorabili, ed in seguito trovano in tutto il canale intestinale del cane frammenti tubercolari non digeriti. Lo Strauss ed il Wuntz studiando quest'argomento concludono che occorre che il succo gastrico abbia agito sul bacillo tubercolare almeno 16 ore perchè sia completamente distrutto o almeno privato di virulenza. Se la durata della sua azione non sorpassa le 6 ore gli effetti sono gli stessi di quelli del bacillo virulento, se il succo gastrico agisce otto ore sembra che il bacillo si attenui notevolmente e la sua inoculazione non dia luogo che ad una tubercolosi locale.

Però è da considerare che questi fatti, se valgono a spiegarci come il bacillo della tubercolosi, dopo aver traversato il ventricolo e risentito per un certo tempo l'influenza del succo gastrico, possa ancora manifestare la sua malefica azione nella rimanente parte del canale digerente, non provano affatto, come rileva giustamente il Barbacci, che il succo gastrico non eserciti assolutamente alcun effetto sui bacilli tubercolari, e d'altra parte riflettendo che il bacillo tubercolare come molti altri non si sviluppa in un mezzo acido quale è quello offerto dal succo gastrico, la supposizione ch'esso pure entri come fattore importante nella immunità relativa dello stomaco è del tutto giustificata. Riassumendo, si può dire che la rarità delle ulcerazioni tubercolari gastriche è fino ad un certo punto spiegabile tenendo conto dell'insieme dei fatti fin qui esposti cioè: della struttura delle pareti gastriche, dei movimenti attivi di cui esse sono capaci e dell'acidità del succo gastrico.

Condizioni che predispongono lo stomaco all'infezione tubercolare.

Sorge ora spontanea la domanda: esiste nella struttura della parete gastrica un *locus minoris resistentiae?* Sappiamo che i follicoli linfatici sono più numerosi nella regione pilorica, che le glandole secretrici sono in questa meno numerose, e che la tonaca propria si solleva spesso in villosità filamentose o lamellari: queste condizioni anatomiche sono assai favorevoli all'attecchimento del bacillo tubercolare nella regione pilorica, perchè permettono ad esso un più lungo soggiorno, che è inoltre favorito dall'inerzia dello stomaco in rapporto coll'anemia tubercolare.

Difatti nella regione pilorica è più frequente di rinvenire ulceri tubercolari, quasi tutti poi sono concordi nell'ammettere che il succo gastrico agisca contro il bacillo tubercolare per mezzo dell'acido cloridrico, di modo che quando per alterazioni nella secrezione quest'acido venga a diminuire o manchi del tutto, il bacillo tubercolare non ha più contro di sè una delle più potenti barriere al suo attecchimento.

E che l'acido cloridrico possa presentare oscillazioni nella sua quantità nei malati di tubercolosi è provato da parecchie osservazioni. L'Einhorn su 15 tisici ha visto che in due v'era assoluta mancanza di acido cloridrico, in un altro una volta notò l'acido, un'altra volta no, in 5 riscontrò l'acidità normale, in altri 5 aumentata. Chelmonski nel suo lavoro sulla digestione nel decorso delle malattie respiratorie dice che nella tisi cronica, indipendentemente dalla febbre, si nota una diminuzione assai evidente dell'acido cloridrico e della pepsina. Questa alterazione dipende in parte dall'anemia dello stomaco consecutiva alla cachessia generale ed in parte alla ipertermia passiva dello stomaco. Il Pszewoski invoca per la produzione della gastrite tubercolare varie cause, che sono in rapporto, in parte con la forma della tubercolosi, in parte con lo stato dello stomaco. In tutti e 5 i casi illustrati dall'A. si notò tubercolosi fibrosa dei polmoni a decorso molto lento, e nello stomaco si rinvenne un processo catarrale con formazione di follicoli linfatici alle regioni cardiaca e pilorica (gastritis granulosae Lobrowski) e finalmente ulcerazioni e traumi che aprono la porta per un'infezione.

Si può perciò concludere che anche le modificazioni nel chimismo gastrico così frequenti nei tubercolosi, costituiscono una condizione favorevole all'attecchimento del bacillo tubercolare.

È da ricordare oltre le osservazioni riferite che Simmonds in un caso di cancro del piloro, nel quale era stata notata diminuzione ed in qualche periodo assenza di acido cloridrico dal succo gastrico, potè osservare insieme ad alterazioni tubercolari dei polmoni parecchie ulceri tubercolari nello stomaco.

Sulla genesi dell'ulcera tubercolare dello stomaco.

Ancora non si può con sicurezza stabilire quale sia la genesi dell'ulcera tubercolare dello stomaco. Vista la frequente associazione dell'ulcera tubercolare dello stomaco con le lesioni ulcerose tubercolari dell'intestino, alcuni autori

(Rokitansky) opinarono che le lesioni gastriche fossero una diretta conseguenza delle lesioni intestinali, cioè le ulceri tubercolari dell'ileo prolungandosi nel digiuno avrebbero guadagnato il duodeno e quindi lo stomaco, dove per lo più si sarebbero limitate alla regione pilorica.

Per questi autori lo stomaco sarebbe stato interessato a causa d'una tubercolosi ascendente intestinale. Ma osservazioni posteriori hanno contradetto questa teoria sulla genesi dell'ulcera tubercolare gastrica, poichè si sono riscontrati non pochi casi di ulcerazioni tubercolari dello stomaco senza la coesistenza di ulcerazioni tubercolari nell'intestino (Litten, Gille-Brechemin, De Cazin, Eppinger). In alcuni casi la ragione dell'ulcerazione della parete gastrica la ritroviamo in una tubercolosi peritoneale come lo dimostrano i casi illustrati dal Bignon, dall'Anger, dal William Fox e dal Beneke.

Il Bernier riferisce d'un adulto che morì in seguito a perforazione gastrica occasionata dall'apertura di un ascesso tubercolare di un ganglio linfatico dell'addome.

Altre volte lo stomaco è interessato per la via sanguigna, così il Lange in un caso di tubercolosi miliare ha segnalato la presenza di granulazioni tubercolari nello stomaco. La maggioranza degli altri autori ammettono però che il punto di partenza delle ulcerazioni siano i follicoli linfatici. È vero che il Cornil ed il Ranvier opinano che si possano formare ulcerazioni tubercolari sulla mucosa gastrica indipendentemente dai follicoli linfatici; ma pochi sono della loro opinione, anzi il Baumgarten esplicitamente sostiene che come la tubercolosi sperimentale dell'intestino comincia costantemente nei follicoli, mai nella mucosa o in qualunque altro luogo delle pareti intestinali, così la tubercolosi dello stomaco si inizia dai follicoli della sottomucosa e si diffonde poi nella mucosa o nella muscolare.

In quale forma di tubercolosi è stata notata ed a quali lesioni della mucosa gastrica si trova accompagnata.

L'ulcera tubercolare dello stomaco si è trovata quasi sempre compagna di lesioni polmonari tubercolari assai estese; alcune volte coesistevano pure tubercolosi di gangli linfatici, tubercolosi peritoneale, tubercolosi intestinale e tubercolosi miliare. Spesso s'è trovata la mucosa gastrica affetta da ulcerazioni catarrali, ed eccezionalmente la tubercolosi dello stomaco si è trovata associata a cancro del piloro.

DIFFERENZE CON L'ULCERA SEMPLICE DELLO STOMACO.

Ulcera semplice.	Ulcera tubercolare.
Sedi frequenti.	*Sedi più frequenti.*
Parete posteriore — Piccola curvatura — Estremità pilorica.	Grande curvatura — Piloro.
Numero.	*Numero.*
Sovente unica.	Quasi sempre multipla.

Dimensioni.

Molto variabili. Generalmente occupa una superficie di una moneta da 50 centesimi o da una lira, altre volte può essere grande come una palma di mano, altre volte può occupare tutta la lunghezza della piccola curvatura (Peabody, *New York Medical Record*, 1890).

Forma.

Ordinariamente è circolare, ma può essere ellittica, ovalare, oblunga. Nel piloro può prendere le apparenze d'un segmento di anello o d'un anello intero. Se la lesione è antica la forma è irregolare.

Margini.

Sono per lo più levigati non ispessiti o solamente un po' tumidi. Sul principio sono netti e come tagliati a stampo, qualche volta la mucosa si presenta infiammata, rammollita, rigonfiata, tumefatta. Nei casi antichi i margini sono rialzati, ispessiti per infiltrazione infiammatoria e l'ispessimento si estende alquanto all'intorno nella mucosa.

Pareti.

Dapprima interessa solamente la mucosa, in seguito l'ulcerazione raggiunge successivamente lo strato sottomucoso, la tonaca muscolare e perfino gli organi vicini coi quali lo stomaco ha contratto delle aderenze. La perdita di sostanza presenta allora la forma d'un imbuto ad asse leggermente obliquo. Le pareti di tali ulceri o sono tagliate a picco, o i vari strati che le costituiscono sono disposti in piani che vanno leggermente degradando.

Fondo.

Il fondo come le pareti sono per solito pallide, nette, deterse e lasciano vedere e riconoscere gli strati che le formano.

Lesioni istologiche.

Nei casi recenti quando il processo ulcerativo è molto rapido ed i tessuti non hanno potuto opporgli alcuna resistenza, l'esame microscopico mostra nei margini dell'ulcera le glandole nettamente tagliate senza reazione infiammatoria abbastanza intensa. L'epitelio è ora conservato, ora distrutto in punti differenti. I condotti glandolari si sono deformati, ritorti, allargati; alcuni hanno subìto una trasformazione cistica; le cellule principali sono distrutte ed ovunque sostituite con epitelio cubico e cilindrico da cellule di rivestimento. Gli spazi interglandolari sono ispessiti, infiltrati di cellule embrionali, e così pure la tonaca sottomucosa e perfino la muscolare le cui fibre sono in parte costituite da tessuto connettivo giovane.

Dimensioni.

Variabili. Spesso è della grandezza d'una moneta da 10 centesimi, ma può essere molto più piccola e molto più grande, e può raggiungere anche 4 centimetri in lunghezza e 3 in larghezza (Litten).

Forma.

Non è necessariamente rotonda ma può essere ovalare e stellata.

Margini.

Sono spessi, infiltrati, formanti come uno steccato — rempart (Eppinger).

Pareti.

La lesione può interessare successivamente la mucosa, la sottomucosa ed alle volte anche la tonaca muscolare. Le pareti sono generalmente ricoperte da un detrito graoulare di color giallastro.

Fondo.

Il detrito granulare giallastro che ricopre le pareti passa a ricoprire anche il fondo che generalmente è costituito dalla sottomucosa. Vi si vedono spesso dei tubercoli.

Lesioni istologiche.

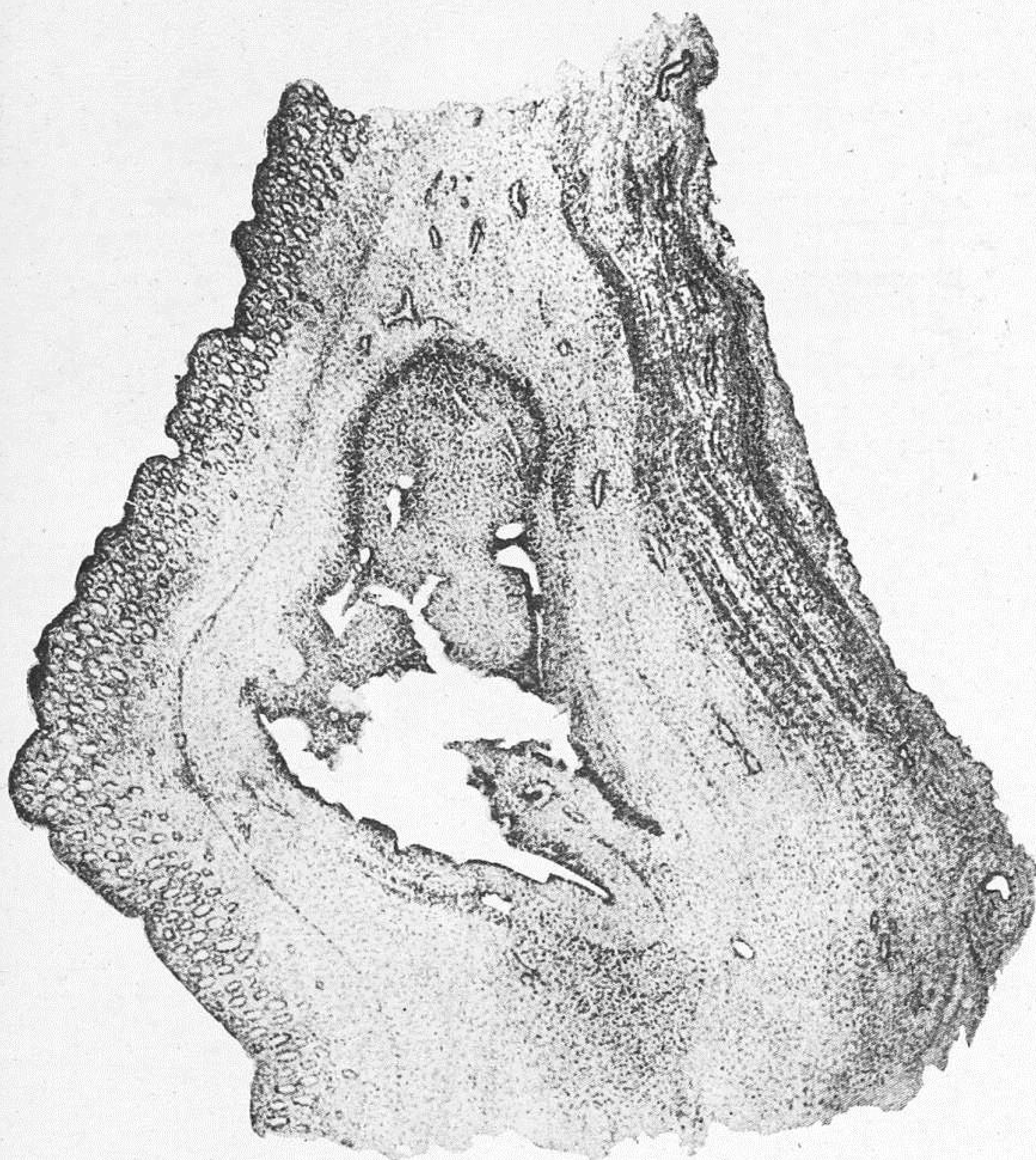
Lo strato superiore della mucosa che sta intorno alle ulcerazioni è conservato, ma è sede d'una intensa infiltrazione parvicellulare, e può contenere glandole che hanno subìto una dilatazione cistica. L'infiltrazione di cellule linfoidi può estendersi fino alla muscolare mucosa e formare dei noduli rotondeggianti a limiti ben definiti col centro in più o meno avanzato stato di caseificazione. Intorno a questi noduli i vasi della mucosa sono alcune volte dilatati e pieni di sangue. Per tutta l'estensione dell'ulcera sono scomparse le glandole e sol qualche cul di sacco glandolare è conservato e presenta notevoli alterazioni. Il fondo dell'ulcera è costituito in genere da noduli di elementi linfoidi in massima parte caseificati, contenenti qualche volta cellule giganti tipiche dei focolai tubercolari e scarsi bacilli della tubercolosi. Non è raro che accumuli di elementi linfoidi di solito caseificati parzialmente si rinvengano nella tonaca muscolare e qualche volta nella sierosa.

INDICE BIBLIOGRAFICO.

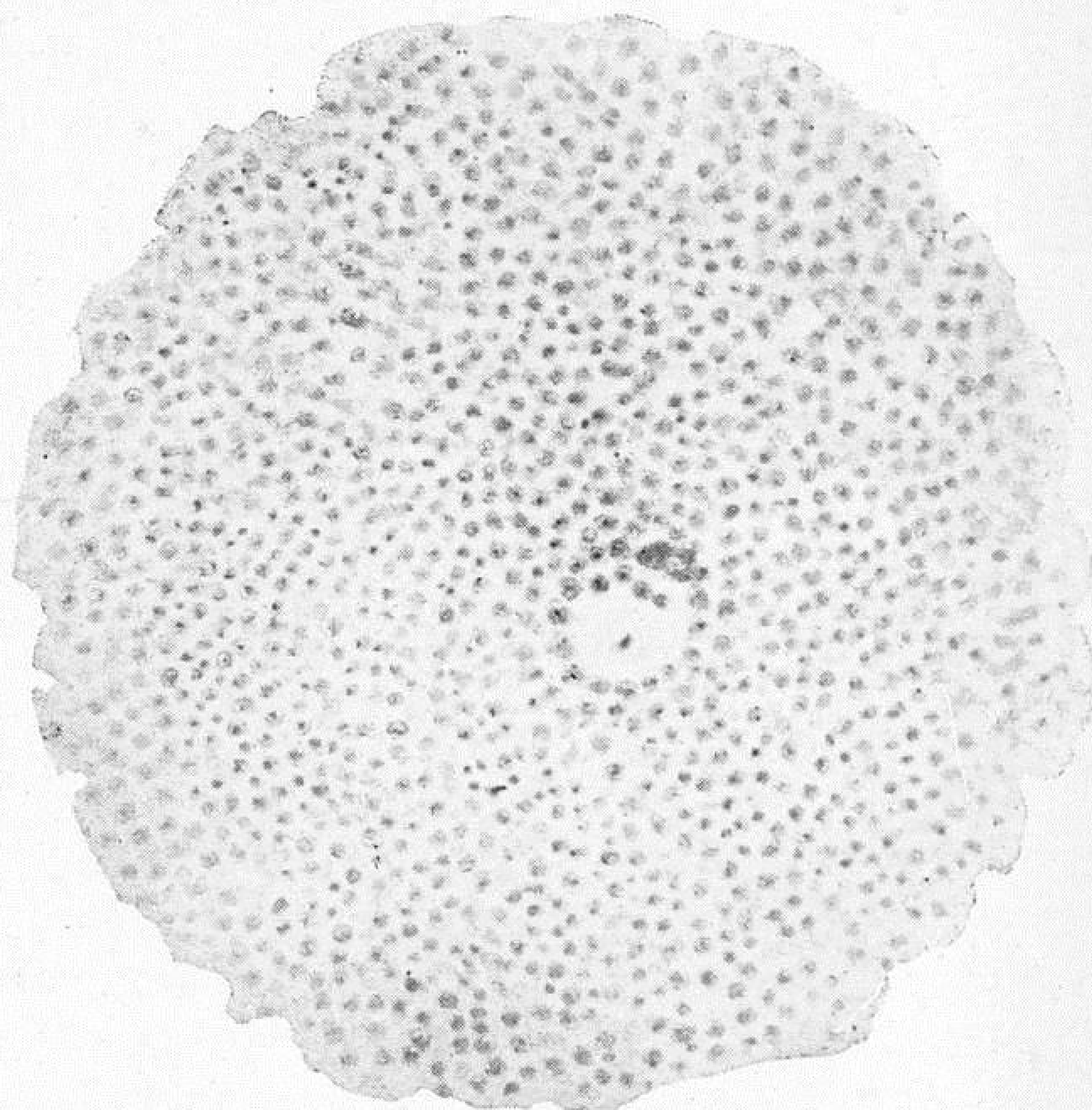
ANDRAL. Précis d'Anat. pathol. T. I, pag. 447.
ANGER. Th. Société de Chirurgie, 1878.
BARBACCI. *Una rara forma di tubercolosi gastrica.* Sperimentale, 1890, pag. 475.
BAUMGARTEN. *Ueber Tuberkel und Tuberkulose.* T. I, Berlin, 1835.
BARTHEZ ET RILLIET. Traité des Maladies des enfants. T. III, pag. 436.
BEDNAR. *Die Krankheiten der Neugeboren und Sauglinge.* I, pag. 116.
BARTH. *Tuberculose du pharynx.* Thèse de Paris, 1880.
BARON. *Recherches, observations et expériences sur le développement naturel et artificiel des maladies tuberculeuses.* Traductions Boivin, 1825.
BENEKE. Archiv für Physiologie, 10. Heft., pag. 301.
BESNIER. Bull. de la Société Anatomique, 1857, T. II.
BIGNON. Bullet. de la Société Anatomique, 1853, n. 6.
BOCK. Lehrbuch der path. Anatomie und Diagnostik, 2te Aufl., Leipzig, 1849, pag. 212.
BIRCH-HIRSCHFELD. Lehrbuch der path. Anatomie, 1885, 2te Aufl., pag. 531.
COATS. *On one case of tuberculosis of the stomach.* Glascow med. Journal, 1886.
CORNIL-RANVIER. Manuel d'histologie path. IIme Edit. 1884, T. II, pag. 295.
CHWOSTECK. *Tuberculose de l'estomac.* Wiener med. Wochensch., 1882, pag. 233.
CADEAC ET BONNAY. Ref. Centralb. für Bact. u. Paras., Bd. 16, 1894, pag. 672.
CAZIN. Société médic. des hôpit., 1881.
CRUVEILHIER. Anatomie path. générale, vol. IV, pag. 719.
DUGUET. M. (V. SPILLMAN).
FOERSTER. Handbuch der spec. pathol. Anatomie, IIte Aufl., 1863, Bd. II, pag. 81.
EINHORN. *The behaviour of hydrocloric acid.* New-York med. Record, 1889.
EPPINGER. *Zahlreiche tub. Geschw. neben ausgebreit. miliar. Tuberk.* Prager med. Wochsch., 1881, n. 5.
GEHRHARDT. Handbuch der Kinderkrankheiten.
GILLE-BECHEMIN. Société Anatomique, 23 maggio 1879.
HATTUTE. Gazette des hôpitaux, 8, 1874.
HAMILTON A. *Multiple Tuberculose ulcers of the stomac with a report of three cases.*
LABADIE-LAGRAVE. Société anatomique, 1870.
LITTEN. Virchow's Archiv. Bd., pag. 615.
LOREY. Société anatomique, 1874. Letulle.
LEBERT. Traité d'Anat. path. générale et spéciale. T. II, pag. 183.
MARFAN. *Troubles et lésions gastriques dans la Phthisie pulmonaire.* Paris.
OPPOLZER. *Perforation de l'estomac.* Wiener med. Press, 1867 (N. 50 e 51).
ORTH. Lehrbuch der path. Anatomie, 1887, IIIte Liefer., pag. 713.
PAPAVOINE. *Mémoire sur la tuber. considérée spécial. chez les enfants.* Journal de Progrés, 1830, T. II, pag. 93.
POZZI. Société Anatomique, 1868.
PARROT (citato da CASIN). *Des tubercules de l'estomac, spéc. chez les enfants.* Union médicale, 1881, n. 14. 6.
PSZEWOSKI. Centralb. für Allgemeine Pathologie, S. 270.
PAULIKY. Berliner klinische Wochenschr., 1867, n. 34.
QUENU. *Troubles gastriques de la tuberculose.* Mémoire inédit de 1879.
ROKITANSKY. Lehrbuch der path. Anatomie, IIIte Aufl., 1861, Bd. III, pag. 176.
SERAFINI A. *Tubercolosi dello stomaco.* Annali clinici dell'ospedale degli Incurabili, Napoli (fascicoli 5 e 8).
STRAUSS e WURTZ. *Action du suc gastrique sur les microbes.* Archiv. de Méd. expér. et Anat. path., 1° mai 1889.
SPILLMAN. *Tuberc. du tube digestif.* Thèse d'agr. 1878.
TOLD. Lehrbuch der Geweblehre, 3te Aufl., 1888, pag. 4.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(44)



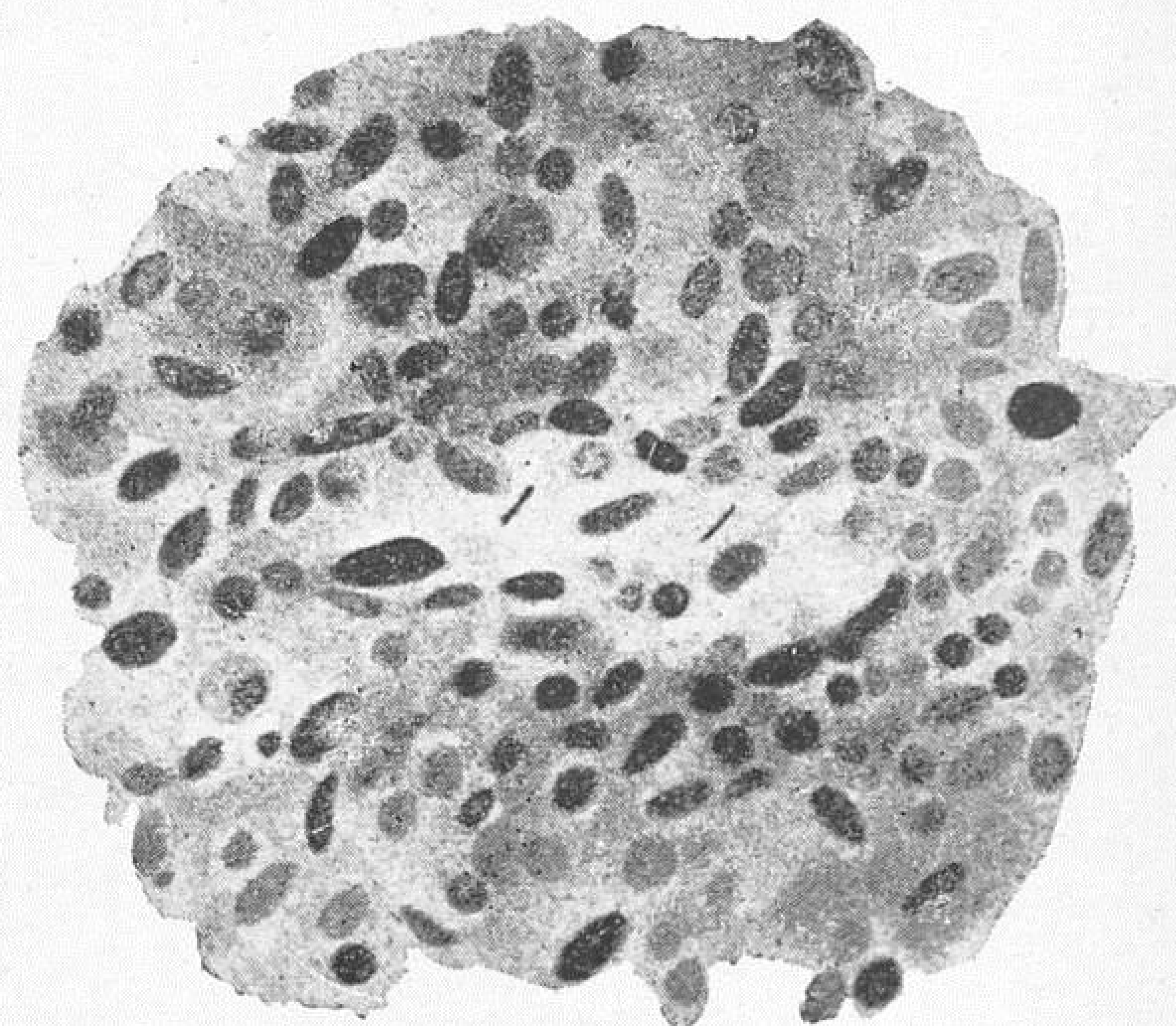
Nodulo tubercolare caseificato e rammollito nella sottomucosa (Ingrandimento 12 volte).



Nodulo tubercolare con cellula gigante (Ingrandimento 600 volte).



Ulcera tubercolare (Ingrandimento 12 volte).



Nodulo tubercolare con bacilli tubercolari (Ingrandimento 800 volte).

Anno X. Roma, giugno 1903 Vol. X-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Ricerche ematologiche nella febbre tifoide

Note riassuntive del Dott. V. GIUDICEANDREA

Libero docente di Patologia medica nella R. Università di Roma.

In un mio libro di recentissima pubblicazione (1) ho cercato di raccogliere e di riordinare, quanto più mi era possibile, le osservazioni finora compiute intorno alle alterazioni ematologiche, che si verificano nel decorso della febbre tifoide. Nel medesimo sono ampiamente trattate tutte le alterazioni quantitative e qualitative degli elementi figurati; le condizioni batteriologiche; le modificazioni delle proprietà fisiche e chimiche del sangue e del siero; le speciali proprietà che quest'ultimo presenta nel decorso dell'infezione. Viene infine ampiamente discusso il valore diagnostico e prognostico dei fatti rilevati.

Riassumo qui rapidamente dai vari capitoli solo quel che risulta dalle mie ricerche personali, accennando appena ai metodi di cui mi sono servito. La ricca letteratura che ho raccolta intorno alle varie parti dell'argomento ed i protocolli delle presenti ricerche potranno trovarsi nel libro medesimo.

(1) *L'Ematologia nella febbre tifoide.* — Roma. Libreria internazionale del « Policlinico », 1903.

I. — *I globuli rossi e l'Hb.*

Intorno alle variazioni quantitative dei globuli rossi nella tifoide non esistono tra i vari osservatori notevoli differenze di opinioni. Per lo più si ammette che essi sono diminuiti. Tuttavia rispetto al grado della diminuzione e ad altre particolarità esiste ancora qualche incertezza.

I fatti che risultano dalle mie osservazioni sono i seguenti:

a) nella 1ª settimana cifre comprese tra 4 e 4 milioni e mezzo per mmc.;

b) nella 2ª cifre fra 3 e mezzo e 4, con qualcuna di poco superiore ai 4 milioni;

c) nella 3ª cifre in media di poco superiori ai 3 milioni; con un minimo di 2,887,500 ed un massimo di 3,700,000;

d) nella 4ª e 5ª, durante il periodo di defervescenza una media di 3,500,000, ma nessuna cifra arriva a 4,000,000;

e) quasi la stessa media si mantiene nelle prime settimane dell'apiressia, e si ha solo qualche rara cifra che raggiunge i 4,000,000;

f) in poche osservazioni fatte nella 5ª e 6ª settimana dell'apiressia non si è ancora notato il ristabilirsi della cifra normale dei globuli rossi.

Da ciò si potrebbe concludere:

« 1° Nel decorso della febbre tifoide la diminuzione del numero dei globuli rossi è costante. Le cause che possono produrre un transitorio ispessimento del sangue (diarree, profusi sudori, ecc.) raramente valgono a far raggiungere, e sorpassare anche transitoriamente, la media normale.

« 2° La diminuzione è lieve nella prima settimana; lentamente progredisce nella 2ª; raggiunge il massimo negli ultimi giorni del periodo febbrile, ma la cifra raramente discende al disotto di una media di 2,000.000. Nella defervescenza i globuli aumentano lentamente. Una media che può esser compresa tra 3 e mezzo e 4 milioni talvolta si mantiene anche fino a 5 o 6 settimane dopo l'inizio dell'apiressia ».

Queste conclusioni confermano in parte quelle di precedenti osservatori.

Insisto tuttavia sul fatto che le cifre molto basse sono rarissime o eccezionali nel tifo, e ciò contro l'opinione di alcuni che tenderebbero ad ammettere una deglobulizzazione eccessiva. Così pure l'aver trovato, anche dopo sei settimane dalla caduta della febbre, cifre ancora inferiori al normale, sebbene lo stato generale dell'individuo fosse abbastanza buono, dimostra che la rigenerazione globulare è molto più lenta di quel che si dovrebbe credere. Non posso quindi accettare l'opinione di Türk, che, basandosi su un numero piuttosto limitato di casi, vorrebbe ammettere una rigenerazione abbastanza rapida.

*
* *

Riguardo alle *alterazioni morfologiche* rilevo:

Dai risultati di numerosi esami di sangue di tifosi, fatti in preparati a fresco, credo di poter desumere che generalmente nella febbre tifoide i globuli rossi appena estratti non presentano alterazioni molto marcate, e ciò anche in forme abbastanza gravi dell'infezione stessa.

Nella maggior parte dei casi i globuli rossi sono ben conservati. Per lo più si notano poche differenze di grandezza. Pochi globuli sono un po' più grandi del normale; più numerosi sono quelli un po' più piccoli, ma non sono molto frequenti i microciti. Anche la forma è in genere ben conservata.

Più evidente e costante è la diminuzione del colorito del globulo. Molti son pallidi, e spesso anche molto pallidi, e non è molto raro incontrare delle vere ombre.

Anche la tendenza a disporsi in pile è in genere ben conservata.

Inoltre nel sangue appena estratto sono pure scarse quelle speciali forme di alterazioni globulari che si conoscono col nome di globuli moriformi, spinosi, ecc.

Non mi pare che siano frequenti nel tifo, più che in altre malattie, quelle strane e ancora misteriose forme di corpicciuoli, talvolta visibili nelle emazie, che Antolisei descrisse col nome di *Forme a navicella e ad anello* e che trovò anche in casi di tubercolosi, pulmonite e meningite.

L'esame a fresco del sangue appena estratto non ci fa dunque rilevare nei globuli rossi nessuna alterazione caratteristica per l'infezione tifosa.

Per le alterazioni che si possono verificare in tempi successivi dopo l'estrazione del sangue, si veggano i noti lavori di Maragliano e Castellino.

Quanto alla possibile presenza di *Emazie nucleate* nel sangue dei tifosi, da numerose osservazioni compiute traggo la conclusione che tale presenza è molto rara ed eccezionale.

Ho fatto ancora una serie di ricerche per vedere se può rinvenirsi nei corpuscoli rossi dei malati di tifo la cosidetta *Degenerazione granulare basofila.*

Per la tecnica ho fatto tesoro delle numerose osservazioni sui vari mezzi di fissazione e di colorazione provati da White e Pepper, i quali hanno disegnata anche una bellissima tavola. In tale lavoro i detti autori non si sono occupati di ricerche cliniche, ma specialmente delle particolarità della tecnica, e indicano come miglior mezzo di fissazione il

calore, ma non troppo prolungato, e per la colorazione la soluzione seguente:

Tionina	0. 05
Acido fenico	1. 00
Alcool a 95°	10. 00
Acqua distillata	90. 00

Quanto più lungamente è conservata, tale soluzione diventa migliore, ed in pochi minuti si ha un buon preparato.

Per le mie ricerche mi sono servito di tale metodo, provando anche in parecchi casi, per controllo, una soluzione semisatura di bleu di metilene.

I preparati furono fatti:

a) Durante la febbre alta:

In 7 casi rispettivamente al 7°, 9°, 13°, 14°, 15°, 21°, 22° giorno di malattia.

In 1 caso al 10° e al 13°.

In 1 caso al 18°, 21° e 27°.

b) Nella defervescenza:

In 4 casi.

c) Nell'apiressia.

In 3 casi.

Qualche malato compreso in *a*) era in condizioni estremamente gravi. In uno l'esame fu fatto nel giorno precedente la morte; in uno si ebbe la morte con gravi fatti di tossiemia due giorni dopo; in un altro, per perforazione intestinale, tre giorni dopo.

In nessuna ricerca sono riuscito a vedere le granulazioni basofile nelle emazie. Credo quindi di poter concludere che la *cosidetta degenerazione granulare basofila dei corpuscoli rossi o non avviene nella febbre tifoide o è estremamente rara.*

Queste conclusioni s'accordano con quelle di Hamel, il quale venne anch'egli a risultati negativi usando il metodo di fissare per 3 a 5 minuti il preparato in alcool assoluto e colorarlo poi col bleu di metilene di Löffler.

***

Riguardo alle variazioni della quantità dell'Hb nel decorso della tifoide, si è d'accordo nel ritenerla quasi sempre diminuita, ma vi è differenza di opinioni rispetto al grado ed al rapporto in cui la diminuzione dell'Hb sta con quella dei globuli rossi.

Alcuni ritengono che la quantità dell'Hb diminuisca progressivamente

e parallelamente con quella dei globuli rossi. Altri ammettono che questi ultimi diminuiscano più che la quantità dell'Hb; altri ammettono il fatto inverso.

Le mie osservazioni si possono riassumere come segue:

a) nel periodo febbrile un massimo di 65 $^{0}/_{0}$, un minimo di 48 $^{0}/_{0}$, che è la cifra più bassa avuta in tutte le ricerche;

b) nel periodo di defervescenza cifre un po' più elevate con un massimo di 72 $^{0}/_{0}$;

c) nell'apiressia un massimo di 78 $^{0}/_{0}$ ed un minimo di 60 $^{0}/_{0}$. In un solo caso, molto grave e prolungato, si ebbe nell'apiressia 55 $^{0}/_{0}$.

Da ciò si potrebbe concludere:

1° la diminuzione dell'Hb nel decorso della tifoide si può dire costante, ma non è molto marcata;

2° nel periodo febbrile è un po' più evidente, ma si ha già un lieve aumento nel periodo di defervescenza; e, a meno che non si tratti di casi molto gravi e prolungati, tale aumento procede lentamente nell'apiressia. Occorrono però in questa più settimane perchè si ritorni alle proporzioni normali;

3° confrontando le variazioni dell'Hb con quelle del numero dei globuli rossi, si ha un termine di somiglianza nel fatto che anche la deglobulizzazione in genere non è eccessiva. Nel periodo febbrile i due fatti si potrebbero ritenere paralleli.

Nella defervescenza e nell'apiressia il parallelismo prosegue nel senso che tanto l'Hb che i globuli rossi aumentano. Però l'aumento è talvolta un po' più marcato nell'Hb, sicchè il valore globulare può essere discretamente alto.

Quest'ultimo fatto conferma alcuni risultati sperimentali di Schlesinger.

II. — *I globuli bianchi.*

Le modificazioni quantitative e qualitative dei globuli bianchi nel decorso della tifoide han dato argomento ad una ricca serie di lavori, il cui stesso numero prova quanto lo studio ne sia difficile e delicato.

Riassumendo qui solamente le numerose notizie bibliografiche già riportate nel mio libro, risulta:

Alcuni ammettono che la leucopenia sia un fatto costante in tutto il decorso della malattia; altri ritengono che in alcuni periodi si abbia lieve leucocitosi. Sul grado stesso della leucopenia le opinioni sono diverse. Mentre inoltre predomina l'accordo sulla diminuzione progressiva dei polinucleari neutrofili, non si è d'accordo egualmente riguardo all'epoca in

cui questo fatto s'inizia, e come si comportano nei primi giorni. Tutti riconoscono l'aumento progressivo dei linfociti, ma non si sa bene quando e come tale aumento s'inizi e quanto esso duri. Alcuni credono che i grandi mononucleari aumentino sempre; altri che non presentino modificazioni, o talvolta sieno anche diminuiti. Si ammette generalmente che gli eosinofili sieno scarsi o assenti nei primi giorni, ma non si sa bene quale sia il grado del loro aumento nella convalescenza. Su altre particolarità accennate qua e là dai vari autori regna ancora una certa oscurità.

In tali condizioni ho creduto non inutile cercar di portare all'argomento un tenue contributo, studiando metodicamente da questo punto di vista 31 casi di tifo addominale, con un insieme di più di 500 preparati colorati colla soluzione triacida d'Ehrlich. Volendo fare numerose osservazioni nei primi giorni della malattia, cominciavo ad esaminare anche casi di diagnosi non ancora accertata; e se l'andamento ulteriore dimostrava non trattarsi di tifo, le osservazioni fatte mi servivano per un confronto con quanto osservavo nei veri casi di tifo.

Quanto alla tecnica, preferendo, per più ragioni, la fissazione al calore, col mezzo della stufa, ho cercato un modo di abbreviare notevolmente il lungo tempo che occorre per tale fissazione.

Dopo un certo numero di tentativi, son riuscito, usando la stufa, ad aver rapidamente preparati ottimamente colorabili, procedendo nel modo seguente:

« Si sottopone alla stufa una fiamma tanto grande da aver presto una temperatura di 140°. A questo punto vi si introducono i preparati, disposti su un pezzo di carta, la quale non si riscalda troppo, come farebbe una lamina metallica, e così i preparati subiscono soltanto la temperatura dell'ambiente. In tal modo s'impedisce che essi si brucino. Si richiude la stufa, riaprendola di tanto in tanto per sorvegliare, o per impedire che la temperatura sorpassi i 140°. Dopo 10 o 15 minuti la fissazione è perfetta. I preparati assumono in 5 minuti col liquido triacido una magnifica colorazione, col vantaggio che in tal modo è in genere ben visibile, in un color rosa pallido, il protoplasma dei mononucleati, che, come si sa, si colora poco o niente usando la fissazione lenta ».

Quanto alla classificazione dei globuli bianchi, ho seguita in gran parte quella di Ehrlich. Ho contato però come *grandi mononucleari* le forme molto grandi, cioè quanto il doppio o più di un globulo rosso. Alle forme più piccole, che presentano pure per la loro grandezza tante gradazioni successive, ho conservato il nome di *linfociti*, distinguendoli in *grandi* e *piccoli*; questi ultimi al di sotto delle comuni dimensioni di un globulo rosso, e con nucleo intensamente colorato; ed inoltre prevalenti, come si vedrà, in un determinato periodo della malattia.

Non ho inteso farne però due varietà del tutto distinte; ma ho creduto distinguerli in grandi e piccoli, solo per comodo di descrizione dei fatti rilevati. In massima anzi inclino a dividere l'opinione di Fränkel e di altri, i quali ritengono che tutte le forme mononucleari, senza granuli neutrofili nel protoplasma, non sieno che i differenti gradi di passaggio di una serie progressiva.

Quanto alle altre forme di leucociti ho mantenuto il nome di *forme di passaggio* solo per quelle a nucleo dentato o a ferro di cavallo, e con molto scarsi granuli neutrofili sparsi nel protoplasma. Per le *Mast-zellen* mi son servito anche della colorazione al bleu di metilene.

Non ho trovato alterazioni morfologiche caratteristiche dei globuli bianchi nel sangue dei tifosi. Mi limito quindi a riferire le mie conclusioni sulle variazioni numeriche dei leucociti *in toto* e delle varietà dei medesimi, nei differenti periodi della tifoide.

Tali conclusioni sono le seguenti:

1° Nel decorso della febbre tifoide, non complicata, la cifra dei leucociti è frequentemente al di sotto della media normale (7500 per mmc.): ma in tutto il decorso della malattia si possono anche trovare cifre che son superiori alla detta media, e che per frequenza possono stare, rispetto alle prime, in proporzione di 1 a 2.

Nella 1ª e 2ª settimana della malattia le cifre basse sono in evidente prevalenza, che può essere marcata sopratutto nella 3ª, nella quale le cifre più alte sono eccezionali, purchè non si sia già iniziata la defervescenza.

Le cifre più alte sono un po' più frequenti dal principio della defervescenza e verso la fine di questa, e nei primi giorni dell'apiressia prevalgono, di modo che si ha spesso in questo periodo una lieve leucocitosi.

Nei periodi più avanzati dall'apiressia tale leucocitosi può persistere. ma non è il fatto più frequente; e possono trovarsi invece nuovamente cifre inferiori alla norma.

Al termine della convalescenza può talvolta manifestarsi nuovamente una lieve e transitoria leucocitosi.

La media delle cifre basse è d'ordinario compresa fra 5 e 6 mila per mmc. Quindi, anche in casi gravi, è del tutto eccezionale una vera e propria leucopenia.

2° Le principali varietà dei globuli bianchi presentano variazioni numeriche regolarmente ascendenti o discendenti, e del tutto caratteristiche per ciascun periodo della malattia.

3° La percentuale delle cellule *polimorfonucleari neutrofile* (prendendo per base la normale, compresa tra 62-70 %) è d'ordinario, nella 1ª set-

timana della malattia, più alta della normale, e può arrivare fino a 85 e forse più.

Nella 2ª settimana tale percentuale si mantiene più alta del normale, e solo eccezionalmente più bassa, se la febbre persiste alta per tutta la durata della medesima.

Nella 3ª si hanno d'ordinario variazioni molto notevoli tra i vari casi, e ciò evidentemente dipende dalla gravità della malattia. Tuttavia in questo periodo la cifra può mantenersi più alta della normale o eguale a questa; ma più spesso la percentuale diminuisce o può arrivare anche al disotto del 50, sebbene la febbre persista ancora molto alta.

Nella 4ª settimana la diminuzione dei polimorfonucleari è evidente e tanto più marcata per quanto più si è verso la fine della defervescenza o sul principio dell'apiressia. La cifra per lo più oscilla tra 45 e 65 °/₀; ma può essere anche più bassa (in un caso fino a 29.41 °/₀).

La diminuzione si rende ancor più evidente e frequente nei primi 10 o 12 giorni dell'apiressia e fino alla 2ª settimana di questa può spesso persistere e diventare anzi più marcata. Per lo più però nella 3ª settimana dell'apiressia, e specialmente nella 4ª c'è la tendenza al ristabilirsi della media normale, che può essere anche transitoriamente superata.

Le eccezioni alla regola dianzi stabilita sono rare nei primi periodi della malattia; un po' più frequenti negli ultimi periodi; evidentemente per la maggior complessità dei fatti morbosi che vi si possono verificare.

Coll'iniziarsi di una ricaduta la percentuale del polinucleari neutrofili si eleva alquanto.

4° I *linfociti*, nei primissimi giorni della malattia possono presentare una percentuale molto superiore alla normale. Probabilmente questo fatto forma una regola più o meno costante.

A questo probabile aumento iniziale segue una diminuzione piuttosto marcata, la quale persiste, e può anche rendersi molto più evidente, nella seconda metà della prima settimana ed in tutta la seconda, se in questa continua la febbre alta.

Segue presto un periodo al quale, pel modo speciale di comportarsi dei linfociti, proporrei di dare il nome di *fase linfocitica*. In questa il numero dei linfociti prevale su quello di tutte le altre forme, e spesso supera di molto la percentuale dei polinucleari.

La *fase linfocitica* s' inizia in modo da apparire in evidente relazione col termine del periodo febbrile. Ordinariamente le prime cifre più alte si hanno due o tre giorni prima che la defervescenza cominci; più di rado quattro o cinque giorni prima; e sono precedute da cifre gradualmente un po' meno basse, che accennano all'ulteriore aumento. Eccezio-

nalmente l'aumento dei linfociti comincia a defervescenza iniziata, e rarissimamente nei primi giorni dell'apiressia.

L'aumento non è troppo rapido e tumultuoso, ma si potrebbe dire rapidamente progressivo.

La *fase linfocitica* dura fino all'apiressia avanzata, talvolta fino a tre settimane dopo avvenuta la defervescenza. Raggiunge le cifre massime nei primi giorni dell'apiressia, con oscillazioni non molto marcate; poi le cifre vanno lentamente e gradualmente diminuendo, e con una certa frequenza verso la fine della convalescenza, possono scendere nuovamente al disotto della media normale.

Questo modo di comportarsi dei linfociti si verifica sia nelle forme gravi che nelle più lievi.

Se avviene una ricaduta, i linfociti diminuiscono nuovamente, poi di nuovo aumentano coll'ulteriore diminuire della febbre. Si riproduce in breve il ciclo che ordinariamente percorrono in tutto il decorso della malattia.

Il progredire della *fase linfocitica* può essere interrotto anche dal semplice aggravarsi delle condizioni dell' infermo.

5° Oltre che della cifra totale dei linfociti, nel decorso del tifo addominale, è necessario tener distinte le forme più piccole e più grandi dei medesimi. Esse infatti si comportano differentemente nei vari periodi della malattia.

Nei primissimi giorni della malattia si possono trovare linfociti molto piccoli, ma le forme più grandi prevalgono nel resto della prima settimana della malattia e nel principio della seconda, ed anche nella prima metà di quest'ultima è molto difficile trovare le forme più piccole, le quali di regola possono dirsi assenti.

Iniziandosi la *fase linfocitica*, l'aumento vien dato sempre dalle forme piccole, le quali compaiono in gran numero. In seguito tali forme piccole vanno diminuendo, mentre progressivamente crescono le più grandi, le quali prevalgono verso la metà del periodo di apiressia.

Sulla fine della convalescenza si ha talvolta un nuovo aumento delle forme piccole, che può coincidere con l'elevarsi più o meno notevolmente della cifra totale dei leucociti.

6° Le *cellule eosinofile* mancano nella prima settimana della malattia; nella seconda si possono trovare, ma raramente.

La loro ricomparsa può avvenire persistendo ancora la febbre alta, ma ordinariamente negli ultimi giorni di questa. Per lo più ha luogo durante il periodo di defervescenza e più raramente nei primi giorni dell' apiressia; ma eccezionalmente in questi ultimi possono ancora mancare.

Anche nell'apiressia avanzata, le cifre degli eosinofili si mantengono

relativamente basse, oscillando per lo più fra 1 e 2 ½ per cento. Se si tien conto che in condizioni normali la loro cifra può arrivare fino al 4 per cento, si deve negare l'esistenza di una vera e propria eosinofilia nella convalescenza del tifo.

Un lieve aumento al di sopra del massimo normale può notarsi solo in casi che decorsero in modo lieve.

La ricaduta non ha evidente influenza sul comportarsi degli eosinofili. A meno che non si tratti di una ricaduta molto grave e prolungata, il loro progressivo aumento può non esserne arrestato.

7° Le forme *grandi mononucleari* si presentano in discreto numero nella prima settimana della malattia; nella seconda e nella terza, se la febbre persiste alta, aumentano notevolmente, fino a raggiungere talvolta cifre superiori al 30 per cento.

Coll' iniziarsi della defervescenza cominciano a diminuire; e la diminuzione prosegue e s'accentua nell'apiressia; ma negli ultimi giorni di questa possono aumentare nuovamente. Quindi si vanno ristabilendo le proporzioni normali.

Colla ricaduta la loro percentuale aumenta lievemente.

8° Le *forme di passaggio* sono in genere molto scarse; ed il loro numero non presenta nulla di caratteristico per ciascun periodo della malattia.

9° Le *Mast-zellen* sono scarse.

Quanto ai *mielociti*, questi s' incontrano solo rarissimamente nel sangue dei tifosi. Così pure non ho mai visto le cosiddette *forme da irritazione* di Türk.

Avendo discusso a lungo, nell'apposito capitolo del mio libro, le differenti interpretazioni dei fatti a carico dei leucociti nel decorso della tifoide, riporto qui solamente le seguenti conclusioni generali riassuntive:

1° Nel decorso della febbre tifoide l' ipoleucocitosi si può interpretare nel senso che, salvo nei primi giorni, essa è specialmente a carico degli elementi del gruppo mielogeno, mentre quelli del gruppo linfogeno rappresentati da elementi più o meno maturi, son sempre in aumento; sebbene questo non sia tale nel periodo di maggior gravità della malattia, da far elevare la cifra totale dei globuli bianchi. L'abbassarsi di questa cifra al disotto della media normale è, colle maggiori probabilità, dovuto all'azione della tossina tifica sul midollo osseo; e tale azione perdura anche fino a convalescenza inoltrata. Tuttavia alla neoproduzione linfocitica anche il midollo partecipa; mentre è di molto diminuita la sua attività formativa per gli elementi polinucleari. Al progressivo abbassarsi della percentuale dei medesimi concorre il fatto che molti si distruggono, come è destino di tutte le cellule dell'organismo.

2° L' importanza della diluizione del sangue per la genesi dell' ipoleucocitosi non è che lieve e transitoria.

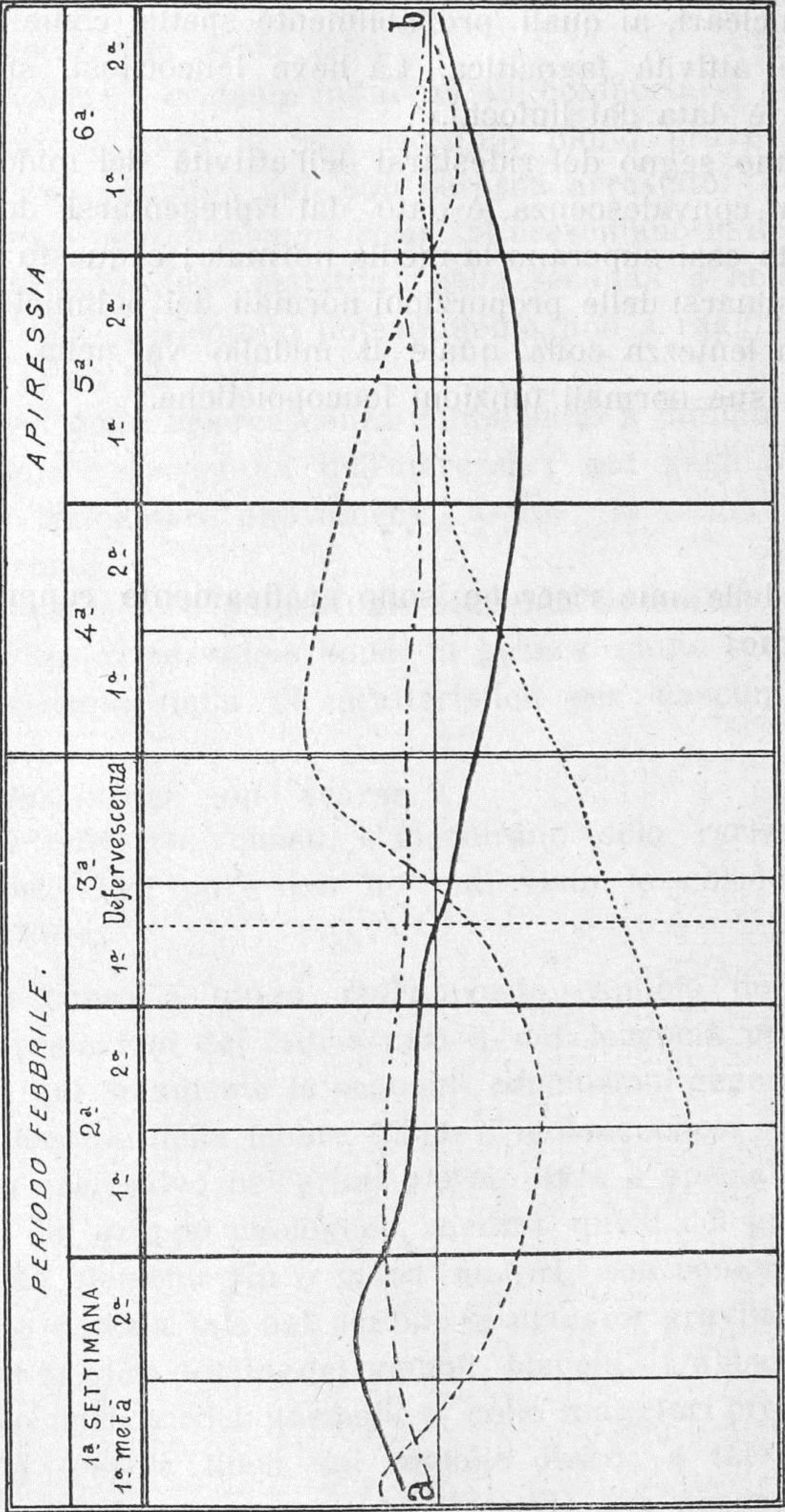
3° La lieve leucocitosi iniziale nella tifoide è data da linfociti e da polinucleari. Nell'acme della malattia si ha un aumento assoluto dei grandi mononucleari, ai quali probabilmente spetta, come nella malaria, una prevalente attività fagocitica. La lieve leucocitosi, sull' inizio della convalescenza, è data dai linfociti.

4° Il primo segno del ridestarsi dell'attività del midollo osseo, nel principio della convalescenza, è dato dal ripresentarsi degli eosinofili; ma difficilmente essi superano la media normale; e questo fatto, insieme col lento ripristinarsi delle proporzioni normali dei polinucleari neutrofili, è l' indice della lentezza colla quale il midollo va nella convalescenza riprendendo le sue normali funzioni leucopoietiche.

*
* *

I risultati delle mie ricerche sono graficamente rappresentati nella tavola che segue:

Curve rappresentanti il comportarsi delle diverse varietà di globuli bianchi nei diversi periodi della febbre tifoide.



—— Polinucleari neutrofili; ...... Eosinofili; —·—·— Grandi monucleari; – – – – Linfociti.

La linea *a b* rappresenta la media normale.

Non mi resta che da aggiungere che nel sangue estratto con una piccola puntura nel mezzo delle macchie di roseola, ho trovato, più che nel sangue del dito, una prevalenza di grandi mononucleari.

III. — *Le piastrine.*

Per lo studio delle piastrine nei diversi periodi dell'infezione tifosa ho dovuto per più ragioni abbandonare il sistema di contarle col contaglobuli. Ho preferito contarle sui preparati colorati, facendone il rapporto coi globuli bianchi, di cui stabilivo il numero, per mmc., mercè la pipetta del Thoma-Zeiss.

Per la colorazione delle piastrine è da preferirsi il violetto di metile.

In genere il detto colore viene disciolto in soluzione fisiologica di NaCl. Ma risultati di gran lunga migliori ho avuti sciogliendolo in una soluzione di acido acetico a 0. 20 o 0. 25 per cento.

Qui si potrebbe obbiettare che l'acido acetico altera i globuli rossi, e, poichè sono molti coloro che sostengono l'origine delle piastrine da distruzione o modificazioni speciali dei globuli rossi, si può presumere che coll'acido acetico non si fa che una produzione artificiale di piastrine.

Anzitutto la produzione delle piastrine dai globuli rossi è ben lungi dall'essere dimostrata; e se anche fosse possibile, essa sarebbe un fenomeno molto complesso e non avverrebbe certo istantaneamente, appena si colora il preparato colla soluzione acetico-metilica; tanto più che si tratta di preparati a secco.

Invece l'acido acetico, come risulta da osservazioni di Petrone, è un discreto fissatore delle piastrine.

Tuttavia per maggior sicurezza ho voluto evitare la lontana possibilità della produzione artificiale delle piastrine, fissando il preparato a lungo ai vapori di acido osmico, prima di colorarlo colla soluzione acetico-metilica. Orbene colorando due preparati dello stesso sangue, uno previa fissazione osmica, e l'altro senza, l'aspetto, la quantità, il modo di aggrupparsi delle piastrine in ambedue sono eguali, colla sola differenza che nel primo i globuli rossi sono molto evidenti, e d'un colore rosso-giallastro caratteristico; mentre nel secondo essi si vedono molto pallidi, ed oltre questo non presentano accenno di maggiori alterazioni.

Questo metodo inoltre presenta il vantaggio d'impedire che i gruppi dei globuli rossi nascondano un certo numero di piastrine. Queste, anche se sottoposte ad un globulo rosso, essendo intensamente colorate, mentre quest'ultimo è quasi trasparente, si vedono attraverso il medesimo. Quindi si evita che parecchie sfuggano alla numerazione.

Un altro vantaggio è che molto difficilmente le piastrine si alterano o si raggruppano in modo da non potersi numerare.

L'acido acetico le fissa e permette che il violetto di metile le colori ottimamente. Ho visto però che quanto più si spinge la proporzione dell'acido acetico oltre il 30 per cento, la colorazione si fa sempre più difficilmente, fino a mancare quasi del tutto.

Il metodo che credo di poter raccomandare vivamente è dunque il seguente:

« Si raccoglie al più presto possibile una goccia di sangue fra due coprioggetti, e si fanno due preparati per strisciamento, che si fanno asciugare prestissimo all'aria, senza coprirli con una campana di vetro. Poi si mette su un portaoggetti una goccia della seguente soluzione:

Violetto di metile.	cgr.	10 — 15
Acido acetico	»	20 — 25
Acqua distillata	gm.	100

Sulla detta goccia si rovescia il coprioggetto, appena lo straterello sanguigno si è essiccato. Si preme un poco, sottoponendo al dito un po' di carta bibula per asciugare il dippiù del liquido fluente dai margini del coprioggetto. Quindi si esamina senz'altro ad immersione ».

Le piastrine prendono un colore violetto carico molto evidente; sono pure ottimamente colorati i nuclei dei globuli bianchi ed è ben visibile il loro protoplasma; i globuli rossi non scompaiono del tutto, ma sono abbastanza bene visibili, senza altra alterazione che la loro trasparenza che, secondo che il preparato è stato disseccato da più o meno tempo, è meno o più marcata.

In tal modo si possono fare rapidamente preparati molto dimostrativi, anche se il vetrino è stato semplicemente disseccato all' aria da qualche mese.

*
* *

Anche per le piastrine rimando al mio libro per quanto riguarda le precedenti ricerche intorno al comportarsi delle medesime nella tifoide.

Collo stesso metodo dianzi esposto ho fatto alcune ricerche sulle piastrine nel sangue normale.

Pel sangue sano ho trovato una media oscillante tra 250,000 e 300,000, un po' più vicina a quest'ultima cifra. Come si vede tale media è molto vicina, e solo di poco superiore a quella stabilita dalla scuola di Bizzozzero, e molto lontana da quella recentemente stabilita da Kemp e Calhoun nel recente Congresso di fisiologia di Torino; (secondo i detti autori sarebbero nell'uomo 778,000 per mmc. e 381,000 nel cane).

Pare un po' azzardato stabilire la quantità delle piastrine non servendosi nemmeno di cifre rotonde. Io non oso stabilire nemmeno una cifra rotonda, e sono indotto a ritenere superiore al normale una cifra che superi i 300,000; ed inferiore una cifra al disotto di 250,000. Su questi limiti trarrò le conclusioni per le mie ricerche nel tifo addominale.

Dall'insieme *delle mie osservazioni* fatte sul sangue dei tifosi credo di poter concludere:

Nella 1ª settimana la quantità delle piastrine nel tifo addominale non si scosta di molto dalla media normale; o è di poco diminuita.

Nella 2ª settimana però la regola è una diminuzione più o meno marcata delle piastrine; iniziantesi talvolta anche fin dal 5° o 6° giorno. Meno qualche rarissima eccezione, le cifre ordinariamente non raggiungono le 200,000; possono scendere al disotto di 100,000; ed ho avuto un minimo di 41,000. Questo stato di cose dura finchè dura tutto il periodo di febbre alta; non pare però che vi sia un costante rapporto fra l'altezza della febbre ed il numero più basso delle piastrine.

Quando si è iniziata la defervescenza, e talvolta solo nei primi giorni dell'apiressia, non mai durante la febbre alta, le piastrine aumentano, e la cifra può arrivare al doppio o poco più della media normale; ma ordinariamente oscilla intorno ai 500,000. Questo fatto avviene per lo più in modo rapido, potendosi passare da una cifra bassa ad una molto elevata, a distanza di pochissimi giorni.

Come si vede, queste conclusioni sono opposte a quelle di Hayem, il quale ritiene che l'aumento sia lento e non sorpassi la media fisiologica.

Il ritorno di piccole elevazioni termiche non impedisce che l'aumento avvenga; e può anzi avvenire durante le medesime. Mi mancano criteri sufficienti per giudicare che cosa avvenga all'inizio di una ricaduta grave. Sembra però che esso possa esserne ritardato o attenuato.

Le cifre alte non persistono a lungo. Dopo pochi giorni s'abbassano di molto, avvicinandosi alla media normale, e superandola di poco. È una vera crisi che s'inizia rapida e rapidamente cessa.

Nell'apiressia si hanno cifre che oscillano tra i due limiti normali, dianzi stabiliti, oppure, più frequentemente, cifre un po' superiori.

Richiamo l'attenzione su un fatto verificatosi nei due soli casi nei quali fu fatta la ricerca *ad apiressia avanzatissima*, e di cui mi sono assicurato con ripetute prove. In ambedue infatti si è avuto *un ulteriore notevolissimo aumento delle piastrine* (in uno 779,680, al 41° giorno d'apiressia; e nell'altro 930,432, al 25° giorno d'apiressia).

Questo fatto coincide con l'ulteriore tardivo aumento che nel detto pe-

riodo si verifica anche nei globuli bianchi, come è stato già rilevato nei detti due casi ed in altri.

È probabile che questo fenomeno sia un fatto che costantemente precede il ristabilirsi definitivo delle condizioni normali dell'organismo.

*
* *

Quanto alle modificazioni riguardanti *la grandezza*, *la forma*, *l'aggruppamento delle piastrine* nel sangue tifoso, ho notato quanto segue:

Nella prima settimana della malattia si trovano per lo più gruppi piccoli di 2 o 3 o poco più, o di media grandezza (5 a 15 circa) e le piastrine sono per lo più piccole, o di media grandezza, cioè circa una volta e mezza le piccole. Parecchie sono isolate. Più raramente sia in mezzo a gruppi di forme piccole, sia isolate, si trovano alcune più grandi, il doppio e anche il triplo; ma queste ultime sono in genere molto scarse. La forma è per lo più tondeggiante, col contorno un po' spinoso, il che non è una caratteristica del sangue tifoso.

Col progredire dello stato febbrile, e colla diminuzione progressiva del numero delle piastrine, ben difficilmente s'incontrano i gruppi più grandi, e prevalgono notevolmente le forme isolate; ma anche in questo periodo le piastrine possono presentare differente grandezza.

Una prevalenza molto marcata delle forme piccole si ha nel periodo in cui il numero totale aumenta più o meno notevolmente; ma anche ora son molte le isolate, pochi i gruppi molto grandi; e ordinariamente prevalgono quelli piccoli o di media grandezza.

Verso la seconda settimana dell'apiressia, quando il numero totale è già di nuovo un po' diminuito, e di poco superiore alla media normale, si vedono nuovamente piastrine un po' più grandi, o anche il doppio e il triplo delle piccole, come del resto ho visto molte volte anche nel sangue normale. Negli ultimi giorni della convalescenza si vedono spesso gruppi grandissimi.

*
* *

In quale rapporto stanno le variazioni numeriche delle piastrine con quelle dei globuli rossi?

Nella 1ª settimana si è visto che le piastrine oscillano intorno alla media normale o son di poco diminuite, mentre i globuli rossi diminuiscono presto, benchè non di molto. Col progredire dello stato febbrile la diminuzione è più marcata, tanto per le une che per gli altri; ma presto il parallelismo si perde. Le piastrine nel periodo di defervescenza o nei primi giorni dell'apiressia aumentano in modo rapido e notevole, poi di-

minuiscono presto, mantenendosi poco al disopra della media normale; mentre le cifre dei globuli rossi restano sempre abbastanza basse, e solo in sul finire della convalescenza, talvolta anche più tardi, si ha il lento ristabilirsi della loro cifra ordinaria.

IV. — *Reazione iodofila.*

Intorno al comportarsi della cosidetta reazione iodofila nei varii periodi della febbre tifoide ho fatto delle ricerche in 13 tifosi, con un complesso di 94 osservazioni. Mi son servito della soluzione iodo-iodurata gommosa.

Le conclusioni che credo di poter formulare sono:

1° La reazione iodofila può trovarsi con una certa frequenza nel sangue dei tifosi, e può presentare molte gradazioni, sia per l'intensità della colorazione, sia pel numero degli elementi iodofili.

2° D'ordinario, col colorarsi di speciali granuli nel corpo cellulare, si ha un corrispondente grado di colorazione diffusa in tutta la cellula; e le cellule più colorate contengono maggior numero di granuli iodofili e viceversa.

3° Granuli finissimi, colorati in rosso scuro, possono apparire anche nel nucleo.

4° Talvolta il fenomeno resta circoscritto ai soli granuli delle cellule eosinofile.

5° Rispetto alla frequenza, colla quale la reazione appare, non esistono notevoli differenze tra il periodo febbrile e quello dell'apiressia. Un po' più frequente è nella seconda e nel principio della terza settimana della malattia.

6° La reazione non ha alcun rapporto diretto col numero dei leucociti;

7° Non v'è nemmeno alcun rapporto colla quantità delle cellule eosinofile.

8° Una reazione positiva si può nello stesso infermo, e qualunque sia la gravità della malattia, alternare a breve distanza di tempo con una negativa o debole. Tra queste possibilità non esiste alcuna regola più o meno costante.

9° Tenuto conto specialmente di tale comportarsi saltuario ed irregolare della reazione, non si può assegnarle alcun valore diagnostico o prognostico.

V. — *Condizioni batteriologiche.*

Intorno alle condizioni batteriologiche del sangue dei malati di tifo non ho ricerche personali; ma una ricchissima letteratura ho potuto raccogliere e riordinare, valutando i metodi usati e le altre condizioni delle ricerche compiute dai diversi osservatori.

Ho creduto di poter desumere da tale studio alcune considerazioni che qui riassumo brevemente.

***

Il moltiplicarsi delle osservazioni positive negli ultimi anni dimostra come il bacillo d'Eberth possa trovarsi nel sangue dei malati con una frequenza tale che farebbe supporre questo fatto come regolare.

Evidentemente i risultati negativi nei primi tempi si ebbero perchè la tecnica era imperfetta; come pure è da supporre che in parecchi dei reperti positivi ottenuti con tale tecnica, forse non era veramente il bacillo d'Eberth quello che si era isolato, tenendo conto che la distinzione del medesimo dal bacillo coli e dai cosidetti bacilli paratifici era enormemente più malsicura che ora non sia.

Coll'idea di Castellani, il quale usò molto brodo e pochissimo sangue, si ebbe un rapido moltiplicarsi di risultati positivi, tanto più importanti in quanto che i metodi per identificare il bacillo d' Eberth si sono andati perfezionando.

L'esame batteriologico del sangue reclama oggi il suo posto tra i migliori mezzi diagnostici.

Se si considera il periodo della malattia in cui si ebbero i risultati positivi, si rileva che si verificarono spesso fin dalla prima settimana, come pure con una certa frequenza anche nella 4ª e nella 5ª. Il maggior numero si ebbe nella 2ª e nella 3ª.

A maggior conferma della possibilità che ciò sia un fatto regolare è da aggiungere che in tutti questi casi il decorso e gli esiti non furono diversi da quelli di una comune tifoide.

La praticità del metodo diminuisce soltanto pel fatto che occorre troppo brodo perchè la diluizione necessaria del sangue sia tale da assicurare un reperto positivo. Ora 250 a 300 cmc. di brodo non sono sempre disponibili in un laboratorio. Quando si troverà il modo di poter usare poco brodo o un altro mezzo di cultura semplice e comodo, non v'ha dubbio che la ricerca batteriologica del sangue sarà il vero e sicuro mezzo di diagnosi del tifo fin dai primi giorni della malattia.

Però, finchè non si sarà trovata una colorazione veramente elettiva del bacillo tifico, non ci dovremo fidare del semplice esame microscopico.

Inoltre tali reperti positivi, talvolta precoci, suggeriscono, intorno alla natura dell'infezione tifica idee molto diverse da quelle che dominavano fino a pochissimi anni addietro.

Noi dobbiamo formarcene ora un concetto ben più ampio di quello che riteneva correre un rapporto intimo e costante tra la lesione dell'intestino e l'infezione da bacillo d'Eberth. Anche per questo agente patogeno si va ripetendo la storia cui negli ultimi anni si è assistito pel diplococco. Per questo la localizzazione polmonare parve quasi costante, ma poi si andarono moltiplicando le osservazioni intorno alle altre possibili sedi del diplococco medesimo, e si vide anche che nei pneumonitici esso ordinariamente circola nel sangue, e si andò più in là, e si conobbe presto una pura setticemia diplococcica, con localizzazione solamente secondaria nel polmone e negli altri organi.

Il bacillo d'Eberth, studiato nelle tipiche lesioni intestinali, e rinvenuto negli organi interni, si rinvenne, in seguito, in questi, anche quando le lesioni dell'intestino mancavano. Parve non potesse passare e vivere nel sangue; ma si è visto ora che anche nel sangue vive e si moltiplica, potendo produrre anche una vera setticemia.

Il perfezionarsi dei mezzi d'osservazione farà probabilmente aumentare la percentuale dei casi d'infezione tifosa, senza lesioni dell'intestino.

La denominazione tifo addominale e le altre affini diventeranno adunque sempre più improprie. Il concetto di un'infezione generale dell'organismo è quello che meglio corrisponde alle nuove cognizioni acquisite alla scienza.

* * *

Una parte importante dell'argomento è quella che riguarda le infezioni miste del sangue nel decorso della tifoide.

Non posso per brevità trattenermi su questo punto, e passo a poche considerazioni sulla così detta *Setticemia tifosa.*

Da una lunga discussione intorno ai vari fatti attinenti a tale argomento, e che mi è impossibile qui riportare, ho creduto di poter trarre le conclusioni seguenti:

1° I risultati positivi delle culture del sangue dei tifosi, pel perfezionarsi della tecnica, sempre più numerosi negli ultimi tempi, fanno supporre che in tutti i casi di tifo, per maggiore o minor tempo ed in diversa quantità, i bacilli d'Eberth possono circolare col sangue. A rigor di

termini non si può quindi escludere la costanza di uno stato setticemico, più o meno transitorio, nella comune febbre tifoide.

2° Può esistere una forma speciale dell'infezione, alla quale si può specialmente dare il nome di setticemia tifosa, poichè l'invasione bacillare del sangue è in alto grado, e si ha pure molto marcata negli organi interni.

3° L'assenza delle lesioni tipiche tifose intestinali non basta per ritenere il caso in esame come una vera setticemia tifosa. Per questa occorre l'abbondante reperto del bacillo nel sangue circolante, ed il reperto abbondante in tutte le vene ed in tutti gli organi del cadavere. Il solo reperto necroscopico ha minor valore del reperto in vita.

Invece la maggior parte delle forme, finora note, senza lesioni intestinali, non differiscono, sia pel decorso, sia pel reperto batteriologico in vita e *post-mortem*, dalle comuni forme di febbre tifoide.

Questa conclusione viene meglio chiarita se si ricorda quello che precedentemente ho rilevato, riguardo al concetto molto più ampio che attualmente dobbiamo formarci dell'infezione tifosa.

4° La setticemia tifosa, che deve con questo nome considerarsi come il più alto grado dell'invasione Eberthiana del sangue, può verificarsi come una vera e propria complicazione nel decorso di una tifoide comune; o stabilirsi primitivamente. Nella medesima possono, o non, trovarsi le lesioni tipiche intestinali, che possono a loro volta precedere lo stato setticemico o seguire a questo.

Lo studio patogenetico deve considerare come fattori precipui: una esaltata virulenza dell'agente infettivo, e un'insufficienza dei mezzi di difesa del sangue.

A queste possibilità possono concorrere: il rallentamento del circolo, per lesioni cardio-vascolari; l'insufficiente eliminazione batterica da parte dei reni; lesioni dei centri nervosi; modificazioni chimiche e diluizione del plasma; insufficienza numerica o funzionale dei fagociti; malattie pregresse o coesistenti; infezioni concomitanti.

VI. — *Coagulabilità.*

Nella deficienza di tutti i metodi proposti per lo studio della coagulabilità del sangue, avevo creduto di scegliere quello di Vierordt, ma anche questo ho dovuto per più ragioni abbandonare.

Ho visto però che si possono ottenere buoni risultati modificando il metodo di Vierordt, ed i criteri per giudicare dell'avvenuta coagulazione.

Se si raccoglie infatti in un tubetto capillare un po' di sangue, si nota che, finchè la coagulazione non s'inizia, la colonna sanguigna resta eguale in tutta la sua lunghezza. Ma quando la coagulazione comincia, guardando bene il tubetto, si notano nella colonna sanguigna evidenti discontinuità; e, poichè questo fatto appare in modo rapidissimo, e quasi istantaneo, se si sta bene attenti al momento in cui il fenomeno accade, si può esser sicuri che in quel momento (che si può precisare tenendo avanti un orologio a secondi) la coagulazione si è iniziata.

Ma tra l'iniziarsi e il compiersi della coagulazione occorre un certo tempo; ed è per misurar questo che ho creduto di non abbandonare il crine di cavallo. Se questo già si trovava immerso nel sangue, che ha cominciato a coagulare, quando la coagulazione è compiuta, tutta la colonna di sangue già liquido, ed ora coagulato, vi aderisce, e basta tirar fuori il crine dal tubo per verificarlo. Ma finchè la coagulazione non è compiuta, ciò non avviene che in parte.

Perchè quest'ultimo fatto avvenga occorre un tempo variabile tra mezzo minuto e un minuto e mezzo, e questo tempo è tanto più breve, per quanto più presto si è iniziata la coagulazione.

Ecco dunque il mio metodo:

« Si pulisce bene un polpastrello con etere, e si attende un poco che l'etere sia bene evaporato e non se ne senta più la minima traccia di odore. Poi si punge il dito procurando di arrivare, colla punta della spilla, ad ogni ricerca, quasi alla stessa profondità, perchè il sangue fluente abbia ogni volta contatto quasi collo stesso strato di tessuti. Si fa salire quanto più rapidamente è possibile il sangue in un tubetto capillare di un mm. di diametro, e dopo aver notato il momento preciso (minuti, primi e secondi) nel quale il sangue è stato estratto, s'introduce pure subito il crine bianco già ben lavato con alcool ed etere e bene asciutto. Poi mettendo il tubetto contro la luce diffusa del giorno, si attende il momento preciso in cui la colonna del sangue presenta nel contorno lievi discontituità, e si tien nota di detto momento.

Quindi si attende ancora mezzo minuto e poi ogni 20 secondi si trae fuori dal tubetto per poco il trine introdotto, e si vede se il sangue vi aderisce. Questa manovra occorrerà farla due volte o tre al massimo, e quando la coagulazione è completa il crine fuoriesce con aderente tutta la colonna del sangue già coagulato ».

Si potrà rilevare che il movimento del crine nella colonna del sangue potrebbe influire sul tempo occorrente per la coagulazione, ma se anche ciò è possibile, non potrebbe influire che per una frazione minima del minuto. Del resto, trattandosi di ricerche comparative, fatte sempre collo stesso sistema, anche questa minima possibilità perde ogni

valore. Sarebbe inoltre una causa d'errore comune, anzi maggiore nel metodo di Vierordt.

Per eliminare quanto più era possibile le cause d'errore inerenti a questo, come a qualsiasi metodo di ricerca, ho creduto necessario fare col medesimo una serie di ricerche sul sangue normale. Così i possibili errori erano gli stessi, e la comparazione tra l'uno e l'altro sangue più sicura nei suoi risultati.

Così pure, per rendere costante l'influenza della temperatura ambiente, ho fatto ambedue le serie di ricerche nella stessa stagione, cioè nella seconda metà di luglio e nell'agosto.

Ho tenuto conto sommario della storia clinica ed ho presa la temperatura al momento dell'esame.

Inoltre, in considerazione delle note quistioni intorno all'importanza delle piastrine pel fenomeno della coagulazione, ho fatto quasi ogni volta un preparato di sangue, colorandole colla mia miscela acetico-metilica, per vederne la quantità, il modo di aggrupparsi, la grandezza, ecc.

* * *

Riguardo al sangue normale ho trovato differenze così marcate tra la prima metà della vita e l'età avanzata che sono stato costretto a fare due medie, una di minuti 6′, 27″ per l'età giovane o non molto avanzata; con una cifra massima di 7′, 30″ ed una minima di 5′, 30″; ed un'altra media di 5′, 25″ pei vecchi, specialmente oltre i 60 anni, con un massimo di 5′, 30″ ed un minimo di 3′, 30″ in una vecchia di 70 anni.

Anche l'intervallo tra l'inizio e la fine della coagulazione è in media di 1′, 30″ pei più giovani e di circa 40″ pei vecchi.

Come si vede, la media così stabilita e che è di 6′, 27″, che è quella che c'interessa, poichè non mi è capitato di far ricerche in tifosi vecchi, è un po' più bassa di quella di Vierordt che trovò 9′ per la coagulazione completa.

Confrontando i risultati ottenuti dallo studio della coagulabilità del sangue tifoso con quella del sangue sano, si vede subito che la grande maggioranza delle cifre è inferiore alla media normale precedentemente stabilita. Nella 1ª e 2ª settimana prevalgono le cifre comprese fra 4 e 5 minuti; e si hanno pure cifre egualmente basse, e talvolta anche al di sotto di 4, durante la defervescenza, ma già in questa il tempo occorrente perchè il sangue coaguli può allungarsi alquanto, cioè fra 5 e 6 minuti. Quest'ultima media può dirsi la regola nell'apiressia, nella quale possono essere anche oltrepassati i 6 minuti, sebbene possano anche

eccezionalmente aversi cifre fra 4 e 5. In due casi mortali il sangue il giorno precedente alla morte coagulava in minuti 5′, 30″ e 6′.

In nessun caso si è avuto un aumento o una diminuzione progressiva e regolare del tempo occorrente alla coagulazione, e in tutto il decorso della malattia; ma si sono avute oscillazioni, certamente spiegabili per le condizioni variabili della crasi sanguigna.

Volendo ora indagare il rapporto, risultante dalle ricerche, tra coagulabilità e quantità delle piastrine, bisogna riconoscere che anch'esso è stato tutt'altro che costante. Piastrine ora scarse, ora abbondanti, potevano trovarsi in un sangue che coagulava presto o tardi. Si può dire soltanto che il tempo occorrente alla coagulazione è un po' più lungo in quel periodo della malattia in cui le piastrine abbondano; ma questa regola subisce molte eccezioni.

Evidentemente, da queste ricerche non si può trarre un criterio, nè in favore di coloro che credono che le piastrine concorrano a facilitare la coagulazione, nè di quelli che, come Petrone, pensano che esse abbiano azione anticoagulante.

La coagulabilità del sangue in una data malattia, e qui possiamo specialmente parlare del tifo, pur potendo presentare modificazioni caratteristiche, non può essere tracciata da una curva ben definita, e oscilla fra limiti più o meno variabili, a seconda di particolari e più o meno transitorie condizioni chimiche del sangue.

E riassumendo credo di poter affermare:

1° Nel tifo addominale non complicato il sangue coagula più presto che in condizioni normali;

2° Il tempo occorrente è in genere più breve durante lo stato febbrile, e frequentemente si eleva alquanto nell'apiressia. Ma questa regola può subire molte eccezioni;

3° Non vi è rapporto costante e apprezzabile, nel tifo addominale, tra coagulabilità e quantità delle piastrine.

VII. — *Su alcune alterazioni chimiche.*

Volendo fare delle ricerche intorno ad alcune modificazioni chimiche del sangue nella febbre tifoide, ho creduto dovermi limitare alle parti un po' più controverse, e fra queste, a quelle per le quali i metodi di ricerca presentano minor probabilità d'errori.

Così ho fatto alcune determinazioni della quantità dell'acqua e del residuo secco, disseccando lentamente 5 grammi di sangue defibrinato e tenendolo nella stufa a 120°. Ho fatto precedere in tal modo alcune ricerche col sangue placentare, e poi in 5 casi di tifo.

Incenerendo il residuo secco ottenuto in un piattino di platino, ottenevo la quantità delle ceneri.

Il sangue lo estraevo da una vena del gomito mercè una siringa graduata, e potevo quindi conoscere la quantità che ne avevo estratto. Defibrinandolo, passandolo per un filtro già pesato, raccoglievo su questo la fibrina. Lavando questa sul filtro con acqua distillata, poi con alcool ed etere, e poi disseccando a 120° e ripesando il filtro colla fibrina, determinavo la quantità di quest'ultima, e facevo il calcolo per 100 cmc. di sangue.

I risultati sono i seguenti:

a) *Determinazione dell'acqua e del residuo secco:*

			Acqua	Residuo secco
Sangue placentare				
» »			80,7	19,3
» »			79,9	20,1
» »			80,2	19,8
1° Tifosa in 29ª giornata,	grave	(Mancini)	82,50	17,50
2° Tifosa in 27ª »	m. grav.	(Sabatini)	82,2	17,8
3° Tifosa in 10ª »	grave	(Talocci)	79,99	20,01
4° Tifosa in 18ª »	m. grav.	(Migliori)	80,18	19,82
5° Tifosa in 16ª »	m. grav.	(Pellico)	81,91	18,09

b) *Determinazione dei sali inorganici:*

Mancini	0,761 %
Sabatini	0,519 »
Talocci	0,611 »
Migliori	0,626 »
Pellico	0,633 »

c) *Determinazione della fibrina:*

Sangue placentare	0,522 % cc.
» »	0,489 »
» »	0,501 »
Sangue di tifosi:	
Mancini	0,360 »
Sabatini	0,476 »
Migliori	0,285 »
Pellico	0,305 »
Tifosa in 15ª giornata (grave)	0,384 »
Tifosa in 22ª » (di media gravità)	0,228 »
Tifosa in 13ª » » »	0,300 »

Tutte le determinazioni in *a*, *b* e *c*, sono state fatte perdurando la febbre piuttosto alta (intorno ai 39°) meno nella seconda malata (Mancini), nella quale si era iniziata la defervescenza.

Per quanto riguarda la quantità dell'acqua e del residuo secco, dall' insieme delle cifre trovate pel sangue de' tifosi, si può dire che *il contenuto in acqua è in media un po' più grande che nel sangue placentare, ma possono non esistere differenze notevoli.*

Quanto ai sali, risulta una evidente diminuzione dei medesimi.

Quanto alla fibrina, prendendo in considerazione le medie normali dei vari autori, si hanno cifre alte come 3,06 per mille (Berggrunn) e cifre basse ad esempio 2 per mille (Arronet, Landois).

Secondo le mie determinazioni, adunque, *nel sangue placentare il contenuto in fibrina è in alte proporzioni.*

Nel sangue dei tifosi, il contenuto in fibrina, nel periodo febbrile, è più alto della media normale; e più raramente in proporzioni eguali a quest'ultima.

Esso sarebbe però inferiore al contenuto in fibrina del sangue dei pneumonitici (4, 894 e 6, 471 per mille secondo determinazioni di Biernacki) e dei malati di reumatismo muscolare (6, 8889 per mille) e s'avvicinerebbe alle proporzioni del sangue clorotico (3, 554 per mille secondo lo stesso Biernacki).

La diminuzione del residuo secco e del contenuto in sali, spiega le cifre basse del peso specifico, ed anche il più basso indice crioscopico, come ha rilevato la maggior parte degli osservatori.

VIII. — *Proprietà emolitiche del siero.*

Al capitolo dedicato allo studio di tutte le proprietà del siero di sangue dei tifosi, ho aggiunto le seguenti ricerche sul potere emolitico.

Mi sono servito anzitutto del siero placentare per indagarne le proprietà emolitica sul sangue di alcuni animali (cavia, coniglio, bue, pollo); ed ho voluto fare anche alcuni esperimenti per cercare se esso avesse azione emolitica sul sangue di malati di tifo.

Ho esperimentato poi l'azione emolitica del siero tifoso sul sangue dei detti animali.

Mi son servito per tali ricerche del metodo di London. Facevo un'emulsione di 20 cmc. di sangue defibrinato in cui volevo saggiare l'azione emolitica di un dato siero, in 100 cmc. di soluzione di cloruro sodico a 0,85 per cento. Di tale emulsione mettevo un cmc. in ognuna di una serie di provette, e vi aggiungevo un numero crescente di gocce di siero, con

un contagoccie che ne dava 20 per cmc. Mettevo poi le provette nella stufa a 37°.

Il siero di cui volevo saggiare l'azione emolitica, l'ottenevo sempre dal sangue defibrinato e centrifugato.

Nella stufa mettevo sempre insieme colle dette provette, anche un'altra, nella quale avevo messo soltanto un cmc. dell'emulsione, senza aggiunta di siero; e ciò per controllo e per poter giudicare più agevolmente di piccoli gradi di emolisi.

Esaminavo le provette tenute nella stufa dopo 10 minuti, dopo mezz'ora, dopo 2 ore, e poi dopo parecchie ore; e tenevo conto delle gradazioni del fenomeno e della rapidità del medesimo.

I fatti che risultano dai miei esperimenti sono i seguenti:

I. *Il siero di sangue placentare* non ha prodotto emolisi sul sangue di bue, di pollo e di cavia, anche con 30 goccie del detto siero, e dopo parecchie ore nella stufa. Sul sangue di coniglio l'emolisi si è prodotta totalmente con 28 o 30 gocce; parzialmente, in grado diverso, con 20 gocce e più; in un esperimento era accennata anche con 16 gocce; la permanenza di più ore nella stufa non modificava di molto i risultati.

Lo stesso siero placentare, anche con 40 gocce, non ha prodotto alcuna traccia d'emolisi sul sangue di un tifoso in 18ª giornata, e su quello di un altro tifoso in 8ª giornata.

II. *Il siero del sangue dei tifosi*, nell'acme della malattia, non ha dimostrato azione emolitica sul sangue di bue e di pollo. Tale azione era invece nel sangue di coniglio più spiccata che quella del siero placentare.

Lo stesso siero dei tifosi ha dimostrata evidente e rapida azione emolitica sul sangue di cavia. In un caso (tifoso di 15ª giornata, perdurando la febbre alta) l'emolisi si annunziava ancor prima che le provette (da 20 gocce in su) venissero poste nella stufa, ed in questa progrediva rapidamente, diveniva totale dopo 10 minuti, nelle provette con 20 gocce e più, parziale gradualmente crescente in quelle con 8 gocce e più.

Il siero di questo stesso tifoso venne provato contemporaneamente sul sangue di un'altra cavia, e si ebbero quasi gli stessi risultati, ed avendo esaminate le provette dopo 12 ore, si notò emolisi totale anche in quella con 8 gocce.

Il siero di questo stesso tifoso, ed in 13ª giornata d'apiressia, presentava ancora l'azione emolitica sul sangue di cavia, ma in grado lievissimo; ed anche dopo 8 ore nella stufa, l'emolisi era parziale, anche nella provetta con 30 gocce.

Col siero di un tifoso in 8ª giornata, si ebbe pure emolisi sul sangue di cavia, ma non molto rapida come nel siero di un tifoso in 18ª giornata; infatti, dopo un'ora nella stufa, era totale con 26 gocce, parziale e

progressiva da 12 gocce in su. Dopo due ore e mezza era solo un po' più progredita nelle diverse provette.

Contemporaneamente il siero di questo stesso tifoso venne provato sul sangue di un altro tifoso (ancora con febbre alta) in 16ª giornata; ma non si ebbe accenno di emolisi, anche con 34 gocce e dopo 5 ore nella stufa.

Sul sangue di questo stesso tifoso in 8ª giornata venne provata l'azione emolitica *del siero di cavia,* ma si ebbe risultato negativo anche con 30 gocce e dopo 13 ore nella stufa.

Invece sul sangue di un tifoso in 15ª giornata il siero di cavia produsse emolisi totale con 30 gocce, parziale da 16 gocce in su; e dopo 14 ore nella stufa il risultato era identico.

Da questi esperimenti risulta che il siero tifoso si comporta come il siero placentare sul sangue di bue e di pollo, cioè non ha azione emolitica sui medesimi. Produce invece emolisi più spiccata sul sangue di coniglio. Inoltre gli esperimenti isolitici (siero placentare su sangue tifoso, siero tifoso su sangue tifoso) han dato risultato negativo.

Una differenza notevole tra il siero placentare ed il siero tifoso è l'azione emolitica di quest'ultimo sul sangue di cavia. Tale azione ho potuto constatarla fin dall'8° giorno di malattia; ed ulteriori esperimenti potrebbero dimostrare se esiste anche prima dell'8° giorno. Nella convalescenza l'azione emolitica del siero tifoso sul sangue di cavia va diminuendo.

Questo fatto è notevole anche per rapporto a quanto si è verificato col siero dei malarici, che non ha speciale azione emolitica sul sangue di cavia; e che in genere, come han dimostrato Celli, Carducci e Casagrandi, Halpern ed altri, non si comporta diversamente dal siero normale.

Questa differenza tra il siero malarico ed il tifoso non è necessario che possa venire utilizzata per la diagnosi differenziale tra le due infezioni; poichè a tale scopo disponiamo di altri mezzi. Credo però che, in quei casi, sebbene rari, d'infezione mista malarica e tifosa, nei quali il reperto dei parassiti malarici si ha nell'acme dell'infezione tifosa, qualora si abbiano altri criteri per sospettare l'esistenza di quest'ultima, si possa ricorrere anche all'esperimento emolitico sul sangue di cavia, per completare le indagini e per tenersi sempre più in guardia, nell'attesa che le ricerche batteriologiche o la prova di Widal vengano a confermare la coesistente infezione tifosa.

Le conoscenze attuali sulle proprietà emolitiche del siero di sangue nelle diverse malattie sono ancora troppo scarse; e questo impone la massima cautela nel volere utilizzare a scopo clinico i fatti che si vanno man mano rilevando.

Numerose osservazioni sono ancora necessarie prima che dal campo biologico gli studi sull'emolisi entrino nel dominio della clinica, tanto più che gli stessi metodi di esperimento non sono ancora perfezionati. Ma questa possibilità non è vana speranza.

IX. — *Modificazioni consecutive al bagno freddo.*

La letteratura riguardante le modificazioni ematologiche consecutive al bagno freddo nei tifosi non è molto ricca.

Ho creduto quindi non inutile cercare di portare qualche piccolo contributo all'argomento.

Le osservazioni che seguono riguardano specialmente le modificazioni a carico degli elementi figurati del sangue constatate subito dopo, e talvolta anche un'ora dopo un bagno della durata di 20 a 25 minuti primi, e della temperatura di 25° a 22°. L'osservazione subito dopo il bagno fu fatta, come è da supporsi, mentre l'infermo presentava un brivido più e meno intenso, ed una temperatura discesa da sopra i 39° a sotto i 37°. Dopo un'ora il brivido era ordinariamente cessato; la temperatura intorno ai 37° e l'infermo un po' riscaldato.

Per poter fare il confronto facevo una prima ricerca immediatamente prima del bagno.

*
* *

Dal complesso delle osservazioni, riguardo ai globuli rossi si rileva che le cifre ottenute subito dopo il bagno sono di poco superiori a quelle che si erano avute immediatamente prima, e devesi aggiungere che la cifra era maggiore nei casi nei quali il brivido, da cui era colto l'infermo, era più forte. Invece le cifre da 20 minuti a un'ora dopo il bagno sono alquanto inferiori.

Si ha dunque nel circolo capillare, in seguito al bagno freddo, un lieve aumento di globuli rossi; ma questo aumento tende a cessare rapidamente, e ad esser seguito da una lieve diminuzione.

In questo adunque le mie osservazioni non sono d'accordo con quelle di Winternitz, il quale ritiene che l'aumento possa durare qualche tempo.

La quantità dell'Hb non è evidentemente modificata.

Quasi nel modo identico ai globuli rossi si comporta il numero delle piastrine, che aumentano alquanto in seguito al bagno freddo, per diminuire successivamente, man mano che l'infermo si va riscaldando.

Devo aggiungere che ho voluto vedere anche se, oltre il numero delle piastrine, fosse modificata anche la grandezza, la forma, la maniera

d'aggrupparsi. Però facendo preparati colla soluzione acetico-metilitica, non ho trovato alterazioni morfologiche apprezzabili delle piastrine in seguito al bagno freddo.

Riguardo ai globuli bianchi si nota che immediatamente dopo il bagno si ha un aumento di leucociti che può sorpassare anche il doppio della cifra antecedente. Però man mano che il malato comincia a riscaldarsi ed il brivido va cessando, il numero dei leucociti diminuisce fino ad essere anche inferiore alla cifra antecedente al bagno. Prima di un'ora dopo il bagno la cifra è già in diminuzione.

L'aumento dei leucociti è molto più marcato che quello dei globuli rossi e delle piastrine; e, come per questi corpuscoli, lo è tanto più per quanto più il brivido è intenso.

Mancando osservazioni sufficienti, come lo stesso Thayer rileva, intorno alla quistione se l'aumento dei leucociti possa constatarsi anche nel sangue venoso, ho fatto una serie d'osservazioni in proposito sia contando nel sangue del dito e della vena i globuli bianchi, colla pipetta Thoma Zeiss, prima o dopo il bagno, sia giudicando dal numero dei leucociti contenuti nei preparati colorati, fatti nello stesso modo, pungendo quasi contemporaneamente il polpastrello e la vena mediana del braccio. Tanto nell'un modo che nell'altro ho rilevato che « l'aumento dei leucociti è evidente e constatabile solo nel circolo capillare. »

Studiando le proporzioni delle varie forme di leucociti in seguito al bagno freddo Thayer in 5 osservazioni ebbe risultati contradittori, avendo trovato in qualche caso aumentati dopo il bagno i mononucleari, e in altri i polinucleari.

Fra le 6 osservazioni da me fatte subito dopo il bagno in 5 si nota una lieve diminuzione della percentuale dei polimorfonucleari-neutrofili, e solo in un caso un lieve aumento. In altre 4 osservazioni, fatte da 20 minuti ad un'ora dopo il bagno, si nota invece un lieve aumento dei medesimi.

In tutte le osservazioni, meno in una, si nota un aumento, consecutivo al bagno, dei grandi mononucleari; in qualche caso tale aumento è molto marcato, ma tende subito a diminuire; e dopo un'ora, pur potendosi mantenere in una cifra superiore a quella antecedentemente al bagno, è sempre inferiore a quella ottenuta subito dopo.

Quanto ai linfociti, sia grandi che piccoli, non ho avuto risultati costanti.

La reazione iodofila in seguito al bagno freddo non presenta modificazioni apprezzabili.

* * *

Volendo qui semplicemente riassumere i fatti rilevati, tralascio le considerazioni relative all'interpretazione dei medesimi. Rilevo solamente che l'aumento di tutti gli elementi corpuscolari, e sopratutto dei leucociti, nel circolo capillare, subito dopo il bagno freddo, colla massima probabilità, non dipende che da un'alterata distribuzione. Nè mi pare che possa essere per questo fatto spiegata l'azione benefica che il detto bagno indubbiamente esercita nei malati di tifo.

Per spiegare in qualche modo tale azione ho voluto vedere se potesse pel bagno freddo modificarsi in un modo ben più importante lo stato del sangue, in seguito ad una facilitata eliminazione delle tossine.

Due lavori molto interessanti meritano qui di essere ricordati.

Roque e Weill notarono che nei tifosi, ai quali non si fanno i bagni freddi, l'eliminazione delle tossine colle urine è scarsa nell'acme della malattia, e si compie solo nella convalescenza, nella quale l'ipertossicità urinaria persiste anche 4 o 5 settimane dopo la febbre. Se invece si fanno i bagni, il coefficiente urotossico diventa nel periodo di stato della malattia 4 o 5 volte più alto del normale, e ridiscende presto alla norma nella convalescenza. Se poi si vuol moderare l'iperpiressia coll'antipirina, si ha nel periodo di stato eliminazione molto scarsa di tossine, e questa avviene molto bruscamente nella convalescenza.

Ingelrans nota che uno dei più gravi pericoli per un tifoso è la tossiemia per accumulo sia delle tossine microbiche, sia dei prodotti del metabolismo delle proprie cellule nel corso dell'infezione. La determinazione della tossicità urinaria è un buon mezzo per conoscere il valore clinico dei vari metodi di cura. Ora uno dei principali vantaggi riconosciuti nel metodo di Brand è l'effetto diuretico. Ingelrans ha notato che, mentre l'urotossicità diminuisce negl' infermi trattati col bagno caldo a 39°, come propone il Rose, aumenta invece gradatamente se si fanno i bagni a 25°. In questi ultimi adunque l'eliminazione delle tossine verrebbe notevolmente facilitata.

Alle conclusioni dei detti autori si può però osservare che l'alto coefficiente urotossico non significa solamente maggiore eliminazione di tossine. Un alto coefficiente urotossico, data la possibilità di una notevole produzione di tossine nell'organismo, non sempre può indicare che lo stato tossiemico diminuisce.

È evidente che in questo caso si deve anche tener conto della tossicità del siero di sangue.

Dagli studi di Rummo e Bordoni e di Badano risulta che la tossicità del siero di sangue è massima nella seconda settimana della febbre tifoide,

e questo fatto si verifica senza eccezioni. Ho pensato quindi che, potendo trovare un tifoso il quale si trovasse nella prima settimana della malattia, e non avesse ancor fatto bagni, sarebbe stato utile saggiare la tossicità del siero di sangue del medesimo nella prima settimana della malattia, poi sottoporlo ad una energica cura di bagni freddi, e vedere nella seconda settimana, quando cioè la tossicità avrebbe dovuto notevolmente crescere, se veramente tale aumento, malgrado i bagni, avviene.

Dovendo lavorare con poca quantità di siero, ho scelto come animali d'esperimento le rane, sulle quali ho voluto prima saggiare la tossicità del siero di sangue placentare, per iniezioni intraperitoneali. Ho trovato che per uccidere una rana di circa 11 gm. di peso occorre un centimetro cubo di siero placentare; e la rana muore dopo due ore, senza segni d'eccitazione, ma va a poco a poco perdendo la possibilità di muoversi, e lentamente finisce come irrigidita. Questo effetto si è ripetuto su molte rane in esperimento.

Ottenuto questo risultato utile pel confronto, son passato ad esperimentare il siero tifoso.

Da una tifosa, di 18 anni, in 6ª giornata di malattia, estraggo dalla vena mediana 20 cmc. di sangue, e ne ottengo il siero, mediante separazione spontanea dal coagulo. Ne inietto un cmc. ad una rana del peso di gm. 11. 50. La rana muore in un'ora e 20 minuti.

Un'altra rana, del peso di gm. 12, muore in un'ora e 18 minuti.

La tifosa vien sottoposta alla cura dei bagni freddi da 25° fino a 22°, facendone fino a 4 o 5 al giorno. Le urine aumentano di quantità.

In 12ª giornata di malattia un cmc. di siero di sangue della medesima uccide in un'ora e 25 minuti una rana di gm. 12. 30; ed in un'ora e 15 minuti una rana di gm. 12.

Un altro solo esperimento di questo genere mi è stato possibile compiere; ed anche in questo ho trovato che il siero di sangue, all'8° giorno di malattia, prima che si fosse fatto alcun bagno, e poi in 15°, dopo una serie quotidiana di bagni, presentava quasi lo stesso grado di tossicità.

Non pretendo trarre da questi due soli esperimenti conclusioni sicure. Noto però il fatto che nelle due malate, in quel periodo della malattia, in cui la tossicità avrebbe dovuto, secondo le osservazioni degli autori citati, essere notevolmente aumentata, essa si manteneva invece eguale a quella dei primi giorni.

Se avessi potuto estendere tali esperienze ad altri casi, tenendo anche conto della tossicità urinaria, avrei insistito ancora di più nell'attribuire ai bagni freddi il non avvenuto aumento della tossicità del siero. Tuttavia, credo si possano metterne in un certo rapporto i risultati con

quanto Roque e Weill e Ingelrans notarono a proposito della eliminazione urinaria delle sostanze tossiche nei tifosi trattati o non col bagno freddo.

X. — *Valore diagnostico e prognostico del reperto ematologico.*

In questa parte dell'argomento occorre procedere colla massima cautela. Tuttavia, dalle numerose osservazioni compiute ho tratta la convinzione che il reperto ematologico possa in più casi contribuire alla diagnosi della febbre tifoide.

Qui non posso che accennare semplicemente alcuni fatti dei quali ho nel mio libro diffusamente trattato.

Non mi pare che possano avere alcuna importanza diagnostica le modificazioni a carico dei globuli rossi e dell'Hb. Devesi però tener conto del comportarsi delle piastrine, che seguono una curva determinata nei diversi periodi della malattia. Importanza anche maggiore ha il comportarsi dei globuli bianchi, pei quali rimando alle conclusioni precedentemente riportate.

Se si tien conto del periodo nel quale si troverebbe in un determinato caso la presunta tifoide, e del reperto che, riguardo alle piastrine, ai globuli bianchi ed alle varietà dei medesimi, ho cercato di stabilire, per ciascun periodo, si possono aver buoni criteri, i quali però, ripeto, con molta cautela devono essere applicati alla diagnosi dell'infezione tifosa in genere, e di alcune sue complicazioni.

Riguardo a queste ultime accenno soltanto alla peritonite, per ammettere la quale non mi pare che si debba attender lo stabilirsi di una leucocitosi, la quale può mancare o esser poco apprezzabile.

Paragonando il reperto ematologico della tifoide nei suoi vari periodi con quello stabilito da vari autori in altre malattie che colla medesima possono confondersi, ho creduto di rilevare per alcune di esse un certo numero di criteri differenziali. Per le comuni forme di tossi-infezione intestinale, ho trovato in alcuni casi nei primi giorni la presenza degli eosinofili, e questa mi pare un ottimo criterio per escludere un tifo incipiente. Ho fatto inoltre il confronto col reperto ematologico della febbre di Malta, dell'influenza, della malaria, della setticemia, dell'appendicite, dell'endocardite, della tubercolosi miliarica, dell'osteomielite acuta, ecc.

Per brevità qui non posso che semplicemente accennare a questo argomento.

Riferisco solamente le seguenti mie conclusioni riguardanti la prognosi:

1° Dai fatti rilevabili mediante l'esame ematologico, nel decorso della

febbre tifoide, non si possono trarre conclusioni sicure circa la maggiore o minore gravità della malattia; e tanto meno circa l'esito finale della medesima.

2° Si possono solamente desumere criteri presuntivi di un certo valore intorno al succedersi delle differenti fasi della malattia:

a) Il progressivo diminuire dei leucociti e delle piastrine, dopo i primi giorni, può indicare che il periodo febbrile non cesserà tanto presto. Se sul finire della seconda settimana o nella terza la temperatura ha già cominciato a diminuire, il trovar le piastrine di nuovo molto abbondanti indica che si è veramente iniziato il periodo di defervescenza. Ma ciò non esclude le possibili ricadute.

b) La lieve leucocitosi, che sull'inizio della defervescenza suole verificarsi, non è così costante e caratteristica da farci ritenere che il miglioramento progredirà ulteriormente. Il constatarla anche in grado discretamente elevato, non esclude la possibilità delle ricadute.

c) L'abbassarsi progressivo della percentuale dei linfociti, dopo i primi giorni della malattia, indica che lo stato di febbre alta dovrà ancora prolungarsi.

L'innalzarsi successivo della percentuale nell'acme della malattia può far prevedere non lontano l'iniziarsi della defervescenza.

Il modico aumento dei linfociti a defervescenza iniziata può far sospettare una prossima ricaduta. Però anche una percentuale alta in tale periodo non la esclude in modo assoluto.

d) La ricomparsa degli eosinofili è indizio di prossimo miglioramento; ma anche da questo fatto non si può desumere in modo assoluto che il malato non possa di nuovo aggravarsi.

II.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Bignami

Sopra un caso di tubercolosi cronica della coroide

(Tubercolo solitario dell'occhio)

per il dottor VITTORIO SCAFFIDI.

Il caso concerne un ragazzo di sei anni, entrato nel reparto dell'ospedale della Consolazione diretto dal prof. R. Bastianelli.

Si trattava di un ragazzo il quale aveva sofferto precedentemente di otite media purulenta cronica e presentava, al momento dell'ingresso all'ospedale, i sintomi di una tubercolosi renale e di un idrocefalo interno.

Pochi giorni prima dell'ingresso, circa 2 mesi prima che morisse, accusò cecità dell'occhio destro.

Alla sezione riscontrai: tubercolosi del lobo medio del polmone destro; tubercolosi renale bilaterale; tumore cronico di milza; un grosso tubercolo solitario del corno anteriore del ventricolo laterale di sinistra; idrocefalo interno.

La tensione dell'occhio destro era notevolmente diminuita; la pupilla appariva più dilatata che quella dell'occhio sinistro, e si scorgeva nell'interno dell'occhio una massa biancastra, che ne occupava il segmento posteriore.

Sezionato l'occhio longitudinalmente in due segmenti, si riscontrò una massa biancastra, impiantata sul fondo dell'occhio e sui lati, a superficie irregolare, che aveva invaso buona parte della cavità occupata normalmente dal vitreo.

La sua apparenza macroscopica lasciava incerti sulla diagnosi differenziale tra tubercolosi della coroide e glioma della retina, sia per l'età del paziente, sia per la mancanza di sostanza caseosa che stesse più per la tubercolosi che per la neoplasia.

Questa massa endobulbare occupava quasi i $^3/_4$ dello spazio che normalmente è occupato dal vitreo, e con una specie di sperone (*G*) si spingeva ancora più avanti fino quasi a toccare la lente. Questa era spostata ed atrofica; i corpi ciliari, spostati anch'essi, in certi punti erano a contatto con la retina che era staccata intieramente dalla coroide e restava aderente

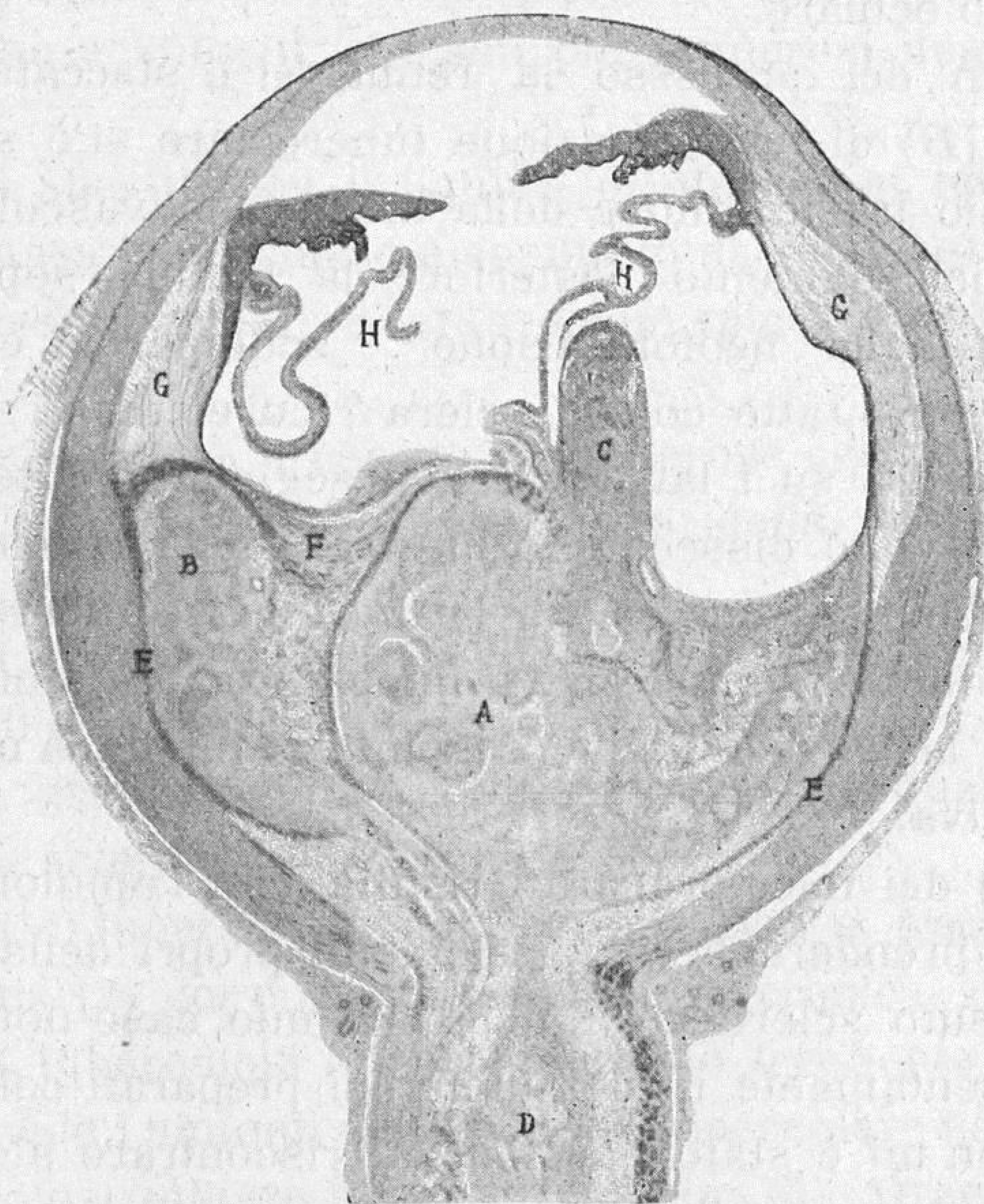
solamente per mezzo della *portio ciliaris* dall'ora serrata sino all'iride. Essa era ridotta ad un sottil velo a pieghe (*H*) che si svolgeva tra la superficie anteriore della neoformazione, e la posteriore dei processi ciliari e della lente.

Suddivisi il bulbo oculare in quattro segmenti, che fissai con vari liquidi: formalina, sublimato acetico, liquido di Zenker. Il pezzo fissato in formalina lo trattai successivamente con il liquido di Marchi; inclusi tutti i segmenti in paraffina e di ognuno di essi praticai numerosi tagli al microtomo, in modo da sezionare quasi tutto il globo oculare.

All'esame microscopico mi potei convincere che si trattava di una produzione tubercolare, la quale prendeva impianto posteriormente sul nervo ottico, lateralmente sulla lamina fusca, la quale in gran parte era distrutta o fortemente assottigliata in modo tale che la produzione tubercolare sembrava s'impiantasse sulla sclera.

La sclera era inspessita, il nervo ottico trasformato in una massa di tessuto connettivo fibroso e tendeva insieme alla sclera a circoscrivere la massa tubercolare.

Questa massa era circoscritta posteriormente dalla notevolissima neoformazione connettivale proveniente dal nervo ottico (*D*) e da una lievissima reazione della glia di esso nervo, come potei constatare, oltre che con le colorazioni comuni, col metodo di Yamagiwa.



A, *B*, *C*, Masse tubercolari — *D*, Nervo ottico completamente degenerato — *E*, Tessuto di reazione proveniente dalla sclera — *F*, Tessuto di reazione proveniente dalla coroide — *G*, Coroide — *H*, Retina.

Sui lati la massa tubercolare era circoscritta dalla proliferazione della sclera (*E*) e sulla superficie anteriore da una considerevole neoformazione di fibrille connettivali lasse, nelle cui maglie si riscontrava una quantità considerevole di cellule plasmatiche e di cellule pigmentate (*F*). Questo tessuto divideva la massa tubercolare in tre segmenti (vedi figura), giacchè s'infiltrava dentro di essa e tendeva a circoscrivere oltre che l'intiera superficie anteriore della massa, anche i segmenti nei quali essa è distinta.

La colorazione specifica per i bacilli tubercolari (liquido di Ziehl e cloruro d'anilina) mise in evidenza i bacilli di Koch lungo la superficie limitante la massa necrotica centrale.

La presenza di questi bacilli, per quanto essi non siano numerosi non lascia dubbio alcuno sulla natura di questa massa di neoformazione.

Essa per la rapidità con la quale si svolsero i disturbi visivi, deve avere avuto il punto di partenza dalla porzione della coroide che sta dietro alla macula e vicino alla papilla, in modo che rapidamente ha provocato la cecità assoluta.

Il nervo ottico è stato tosto invaso dal processo tubercolare, ed ha reagito sia con una energica neoformazione di tessuto connettivale, sia con una debolissima moltiplicazione dei suoi elementi di glia, i quali col metodo di Yamagiwa si riscontrano sotto forma di brevi filamenti sottili nella prima porzione del nervo ottico, vicinissimo al punto nel quale esso penetra nel globo oculare.

Sin dall'inizio del processo la retina si è staccata dalla coroide; e un altro nodulo (*B*) di neoformazione tubercolare si è sviluppato sul lato esterno dell'occhio tra le lamine della membrana vascolosa.

In seguito, nel segmento posteriore, la lamina sopracoroidea, compressa ed invasa dalla neoformazione, è scomparsa, e la massa tubercolare è venuta a contatto con la sclera i cui elementi si trovano in energica reazione, mentre su i lati e verso il segmento anteriore il processo tubercolare si è svolto dissecando gli strati della coroide (*G*), di cui una porzione (*F*) si trova compresa tra le due masse tubercolari.

Un terzo nodulo (*C*) infine si è sviluppato tra la lamina vascolosa e la sopracoroidea, e la coroide venne sospinta avanti dalla massa tubercolare posteriore primitiva.

Dallo esame dei miei preparati risulta che l'opinione di Manz, sulla parte attiva che prenderebbero gli elementi proprî della coroide alla formazione del tessuto sclerotico almeno nel mio caso non è accettabile. Io ho osservato attentamente i miei numerosi preparati colorati con i metodi più svariati, e non mi è stato possibile di riscontrare alcuna figura cariocinetica.

Mentre è evidente il considerevole aumento di tessuto connettivo fibril-

lare, il quale in gran parte proviene dalla avventizia dei numerosi vasi onde è formata la coroide, non si può affermare con uguale recisione la presenza di un evidente aumento numerico delle cellule fusate e stellate della coroide.

Queste cellule sono sparse lungo tutto il margine della massa tubercolare che è delimitato dalla coroide, ma non sono in numero così rilevante da far pensare ad una proliferazione di esse; sono anzi più rade che nella coroide normale e ciò si spiega quando si pensa alla maggiore superficie sulla quale esse si trovano disseminate.

Lo stesso si può dire delle cellule pigmentifere. Queste sono sparse lungo la stessa superficie sulla quale si trovano le cellule proprie della coroide, sono cariche alcune di pigmento a piccoli granuli, nerastro e altre di granuli più grossolani, che nei pezzi fissati in Zenker prendono un colore giallo-oro; ma in nessuna di esse mi fu possibile di riscontrare alcuna figura cariocinetica; nè si trovano in tale quantità da dover ammettere una moltiplicazione già avvenuta.

Il tessuto di reazione evidentemente è stato fornito dal tessuto connettivale della coroide e dall'avventizia dei vasi.

Questo tessuto connettivo si è disposto in maglie strette vicino alla massa tubercolare, più lasse negli strati più lontani; ed in esse maglie si riscontrano cellule proprie della coroide, cellule pigmentifere, numerose cellule plasmatiche e linfociti, che son più numerosi negli strati più profondi.

Nei preparati allestiti con il liquido di Marchi si nota che il nodulo centrale della massa tubercolare è costituito da una sostanza amorfa contenente numerosissimi granuli di grasso, che spiccano colorati in nero dall'acido osmico.

Sui lati poi si nota la presenza di numerose cellule granulo-grassose, ripiene di granuli neri, specie in vicinanza della sostanza centrale necrotica.

Da quanto si è detto si ricava che la massa tubercolare descritta risulta formata dall'insieme di più noduli che si sono fusi e per il loro sviluppo lento e graduale hanno provocato una produzione reattiva del nervo ottico, della sclera e della coroide.

Questa forma di tubercolosi della coroide non è frequente ed è stata designata dal Manz (2) col nome di tubercolosi cronica della coroide, per distinguerla dalla tubercolosi miliare, piuttosto frequente e che accompagna spesso o precede i sintomi dell'eruzione tubercolare negli organi interni nei casi di tubercolosi miliare acuta [Cohnheim (3); Graefe und Leber (4); Fraenkel (5)].

A me sembra di un certo interesse il fatto che la tubercolosi cronica

dell'occhio ha certi punti di contatto con il tubercolo solitario dei centri nervosi.

Essa risulta formata dalla riunione di più tubercoli e si svolge lentamente mentre i tessuti circostanti spiegano la loro azione protettiva; ed è notevole il fatto che questa forma di tubercolosi dell'occhio è stata osservata talvolta in individui che alla sezione hanno presentato tubercoli solitari dei centri nervosi.

Tra i pochissimi casi descritti di tubercolosi cronica dell'occhio io riscontrai un caso del Perls (6) ed un altro del Manz (7) nei quali si aveva questa concomitanza di manifestazioni tubercolari nell'occhio e nei centri nervosi; e anche nel mio caso ho già accennato alla presenza di un tubercolo solitario, in necrosi ialina, sporgente nel corno anteriore del ventricolo laterale di sinistra.

Il tubercolo solitario dell'occhio, o tubercolosi cronica della coroide generalmente si manifesta in individui già tubercolosi. Questo fatto si aveva nel mio caso, ed io ho potuto notarlo in quasi tutti i casi riscontrati nella letteratura.

I pochissimi casi nei quali si è creduto si trattasse di tubercolosi primitiva, non reggono ad una critica accurata, giacchè in parecchi di essi si è avuta la morte dell'individuo colpito da tubercolosi cronica della coroide per tubercolosi diffusa agli organi interni, come nel caso di Neese (8); ed in altri in seguito all'operazione l'infermo non è stato seguito così lungamente da potere escludere che focolai tubercolari interni, specie delle glandole linfatiche, non avessero dato luogo ad ulteriori manifestazioni tubercolari, come nel caso di Treitel (9).

Ad ogni modo i casi nei quali veramente la tubercolosi abbia avuto il suo inizio nella coroide, si debbono ritenere come rarissimi e affatto eccezionali e lo stesso Denig (10) ritiene che la tubercolosi primitiva, rispetto alla secondaria, sia affatto rara.

La tubercolosi cronica della coroide si svolge dunque in individui per lo più tubercolosi e spessissimo può lasciare in dubbio sulla diagnosi, specie quando non si riscontrano sullo stesso individuo altre manifestazioni tubercolari in atto. In tal caso si confonde facilmente con il glioma della retina, e parecchi casi di tumori retinici, pubblicati con la denominazione di pseudogliomi, si debbono ascrivere a questa forma di tubercolosi.

Jung (11) p. es. crede che un caso di glioma retinico, pubblicato da Gama Pinto, nel quale si constatò la presenza dei bacilli tubercolari, non fosse che un caso puro di tubercolosi cronica della coroide.

A me sembra inoltre che si debbano fare rientrare anche in questa categoria alcuni tumori descritti prima che Virchow stabilisse la natura

istologica del glioma della retina, nei quali si era avuta la regressione spontanea della neoproduzione con distruzione del globo oculare [Beer (12)].

In questi casi, come in quello da me descritto, si è trattato di un processo tubercolare, a decorso cronico, ma privo del carattere principale delle neoplasie, cioè il continuo accrescimento.

BIBLIOGRAFIA.

1. YAMAGIWA. *Eine neue Färbung der Neuroglia.* Virchow's Archiv. Bd. 160.
2. MANZ. *Tuberculose der Chorioidea.* Archiv f. Ophtalm. Bd. IX.
3. COHNHEIM J. *Ueber Tuberculose der Chorioidea.* Virchow's Arch. Bd. 39.
4. GRAEFE u. LEBER. *Ueber der Aderhauttuberculose.* Arch. f. Ophtalm. XIV.
5. FRAENKEL B. *Die Tuberculose der Chorioidea und die Miliar tuberculose der Kinder.* Jahrb. f. Kinderheilk. N. X. II.
6. PERLS. *Zur Kenntniss der Tuberculose des Auges.* Arch. f. Ophtalm. Bd. XIX.
7. MANZ W. *Zwei Fälle von Tuberculose des menschlichen Auges.* Klin. Monatsh. f. Augenheilk. 1881.
8. NEESE. *Ein Beitrag zur Tuberculose des Auges.* Arch. f. Augenheilk. Bd. XVI.
9. TREITEL. *Ein Fall von operativ geheilter Iris-Tuberculose.* Berl. Klin. Wochenschr. 1885.
10. DENIG. *Ueber die Häufigkeit der Lokaltuberculose des Auges,* etc. etc. Arch. f. Augenheilk. Bd. 31.
11. JUNG. *Beitrag zur Differentialdiagnose der tuberculösen und gliomatösen Erkrankungen des Auges.* Arch. f. Ophtalm. Bd. 37.
12. BEER. *Lehre von den Augenkrankheiten.* Wien, 1877. I.-II. Citato da VIRCHOW. *Pathologie des Tumeurs.* Paris, Baillière, 1869. T-II.

III.

CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI PERUGIA

diretta dal Prof. G. ZAGARI

Sulla presenza di acido urico nel liquido endo-articolare di infermi affetti da poliartrite reumatica acuta

pel dott. A. BRUGNOLA (Assistente).

In un caso di reumatismo articolare acuto, con copioso versamento al ginocchio destro, è occorso allo Zoja (1) di rinvenire nell'essudato articolare estratto e conservato per 24 ore in termostato a 37° un evidente precipitato, spontaneamente formatosi, di cristalli di acido urico. Si trattava di un giovane a 19 anni in cui già da un anno erano manifesti i segni dell'intossicazione saturnina, conseguenza del suo mestiere di apparecchiatore per gas. La quantità di acido

(1) Dott. LUIGI ZOJA. *Sulla deposizione di cristalli di acido urico nel liquido articolare estratto per puntura esplorativa in un caso di reumatismo articolare acuto.* Gazzetta Medica di Torino, n. 34, anno LII, 1902.

urico contenuta nel sangue e nelle urine dell'infermo, determinata con metodi esatti, è stata la seguente:

sangue, acido urico grammi 0. 0093 %
urine, » » » 0. 5282 pro die.

Quantunque il concetto di Haig, che il reumatismo articolare dovesse essere legato ad una acidosi degli umori, per eccesso di acido urico, non abbia potuto sostenersi non essendo basata su alcun fatto positivo, poichè Garrod non trovò un eccesso di acido urico nel sangue e Bartels rinvenne normale la quantità di acido urico nelle urine in casi di poliartrite reumatica; tuttavia di fronte ad un fatto indiscutibilmente dimostrato, quale questo dello Zoja, valeva la pena di fermarvi su l'attenzione, e per due ragioni precipue. Cioè l'essere stato il fatto fino ad ora constatato su di un solo caso e, quel che più monta, il non essere il medesimo un caso di reumatismo articolare puro, ma associato alla intossicazione saturnina.

Ad eliminare il dubbio, approfittando dei frequenti infermi di reumatismo articolare che vengono curati in questa Clinica, ho voluto ripetere le indagini di Zoja su casi di reumatismo articolare indubbiamente puri e che mi offrissero la possibilità di estrarre quantità di liquido endoarticolare sufficiente alla ricerca.

I casi studiati furono tre e qui appresso ne riassumo in brevi parole la storia.

Caso I. — C... T..., colona di 36 anni. Godè sempre ottima salute e solo nel novembre del 1900 fu colpita da un primo attacco di reumatismo articolare acuto, del quale però si rimise completamente. Nel novembre 1901 fu di nuovo colpita dal male e il primo dicembre successivo, cioè poco dopo sopraggiunta la recidiva, fu ricoverata in Clinica.

Erano colpite le articolazioni di ambedue i piedi e il ginocchio sinistro. Quest'ultimo si presentava notevolmente tumefatto, specie in corrispondenza dell'estroflessione sinoviale superiore, dolentissimo alla pressione ed a qualsiasi movimento, tanto che l'inferma era costretta ad un'assoluta immobilità, mantenendo permanentemente la gamba semiflessa sulla coscia. La palpazione combinata rivelava presenza di copiosa raccolta di essudato endoarticolare; la temperatura, ad onta delle notevoli sofferenze dell'inferma e dei dati obbiettivi piuttosto gravi a carico del ginocchio, oscillò costantemente fra 36° e 37°. 5.

Rimase in Clinica dal 1° dicembre 1901 al 25 febbraio 1902.

Le sofferenze maggiori durarono tutto il mese di dicembre, nel qual tempo non fu sottoposta ad alcun trattamento.

Durante il mese di gennaio in seguito a cura salicilica migliorò sensibilmente, i dolori però non scomparvero del tutto che nella prima decade di febbraio.

Durante il primo mese di degenza, che per la nostra inferma rappresentava il periodo di acme e di stato del male, mentre, come fu già notato, nessun rimedio veniva somministrato, procedendo del tutto asetticamente, nei giorni 7, 16, 23 dicembre, dall'articolazione del ginocchio sinistro rispettivamente furono estratti cmc. 35, 90, 50 di liquido citrino torbido mediante una comune siringa da aspirazione.

Ad ogni volta 10 cmc. del liquido estratto, entro un comune tubo da saggio, alla stessa guisa di come praticò Zoja, venivano conservati per tre giorni di seguito in termostato a 37°.

L'osservazione del medesimo fatta ogni dodici ore, anche con il sussidio del microscopio, non rivelò mai presenza di cristalli di acido urico.

Caso II. — F... G..., scalpellino, di 39 anni, con eredità immune, vissuto sempre sano fino ad alcuni anni addietro in cui fu molestato da dolori reumatoidi al ginocchio destro, non tali però da obbligarlo al letto.

Il 5 gennaio 1902 venne colto da vivo dolore al ginocchio sinistro accompagnato da febbre piuttosto alta. Nei giorni successivi la tumefazione ed il dolore si erano propagati anche ad altre articolazioni tanto che al suo ingresso in Clinica, che avvenne il 13 di detto mese, oltre al ginocchio sinistro erano tumefatti e dolenti il piede dello stesso lato, ambedue le spalle, il gomito e la mano dell'arto superiore sinistro.

A causa di tali dolori l'infermo era obbligato al decubito supino e qualunque movimento gli provocava dolori vivissimi. Il massimo dolore però era accusato dall'infermo a carico del ginocchio sinistro, sul quale infatti, anche obbiettivamente, si constatava la maggiore tumefazione con senso evidente di fluttuazione.

La temperatura, nei primi sette giorni di degenza, oscillò fra il 38°. 5 e il 39°. 8, quindi discese rapidamente, in modo che nove giorni dopo l'ingresso dell'infermo in Clinica era ritornata normale. Successivamente e gradatamente in seguito alla cura salicilica, scomparvero del tutto i dolori alle varie articolazioni, tanto che il primo febbraio fu dimesso guarito.

Il giorno successivo all'ingresso dell'infermo, prima cioè che al medesimo fossero somministrati rimedi di sorta, dall'articolazione del ginocchio sinistro, che più delle altre si presentava tumida e dolente, furono estratti 10 cmc. di liquido citrino-torbido e furono conservati per tre giorni in termostato a 37°.

L'esame ripetuto, anche con il sussidio del microscopio, del lieve deposito albuminoideo formatosi, non rivelò mai presenza di cristalli di acido urico.

Caso III. — G... T..., di anni 13 ortolano, immune nel gentilizio e senza aver mai sofferto malattie di sorta; ammalò il 23 marzo ultimo scorso con febbre alta, cefalea ed un dolore vivissimo all'articolazione del ginocchio destro.

Al suo ingresso in Clinica, che avvenne 5 giorni dopo l'inizio del male, l'infermo presentava febbre a 39°. 5, con marcate remissioni vespertine, delirio, tumefazione e dolore intenso al ginocchio destro; gli stessi sintomi, ma in grado più lieve alla mano destra.

Dopo 3 giorni scomparve il delirio, si mitigarono in parte i dolori al ginocchio e alla mano, pur rimanendo sempre alta la febbre, che ha oscillato, come tuttora, fra il 38° e il 39°.

Due giorni dopo l'ingresso dell'infermo in Clinica furono aspirati cmc. 10 di liquido dal ginocchio destro, e come per i casi precedenti si conservarono per 3 giorni consecutivi in termostato a 37° per vedere se si aveva precipitato di cristalli di acido urico. Anche in questo caso il resultato fu completamente negativo.

* * *

Quantunque in tutti e 3 i casi sopra riferiti non fosse confermato quanto aveva trovato lo Zoja, tuttavia poteva restare il dubbio che pur esistendo acido urico nell'essudato articolare, esso o vi si trovasse in proporzioni tali da dare un precipitato non apprezzabile o che, per speciali condizioni di solubilità, non ne avvenisse la separazione.

Ma non si può attribuire questa condizione di solubilità alla temperatura o alla mancanza di acidità, poichè, anche lasciando i tubi da saggio alla temperatura ambiente ed aggiungendo soluzione diluita di acido cloridrico, non si è manifestato ugualmente precipitato di acido urico.

Restava quindi ad esaminare l'altra condizione, quella cioè della quantità. A tale scopo, sullo stesso essudato, ho voluto determinare l'acido urico con il metodo al sale di argento, di Ludwig-Salkowski.

Quanto agli accorgimenti di tecnica che, procedendo con questo metodo, si debbono usare, trattandosi di liquidi contenenti albumina, debbo dire che è

condizione indispensabile protrarre molto a lungo il riscaldamento e limitare al minimo possibile l'acidificazione con acido acetico, per ottenere la completa precipitazione delle sostanze albuminoidi, poichè, riuscendo questa parziale ed imperfetta, durante i successivi trattamenti, propri del procedimento Ludwig-Salkowski, la presenza delle medesime, anche in piccola quantità, turba e rende impossibile la determinazione dell'acido urico.

Per questa impiegai la maggiore quantità di essudato che mi fu possibile avere, causa la sensibilità relativa del metodo (cioè 50 cmc.).

Infatti Jaksch (1), Körner (2), Maguns-Levy (3) ed altri, volendo determinare la quantità di acido urico nel sangue, trovarono che in condizioni normali, con i metodi dell'argento, non si giunge a porre in evidenza nemmeno tracce di acido urico, mentre il resultato era positivo con il sangue di leucemici e gottosi (Zagari e Pace).

Ricerche ulteriori hanno dimostrato che il resultato negativo per il sangue normale si doveva alla limitata sensibilità dei metodi a base di sali di argento, tanto che Schröder (4) trovò che il procedimento Ludwig-Salkowski non rivela quantità inferiori a gr. 0.001 per cento di sangue.

In modo che, a causa della scarsa quantità di sangue di cui generalmente si può disporre, non si giunge a metterlo in evidenza.

Ma che nel sangue normale realmente esista acido urico, lo dimostra il resultato positivo che dà la cosidetta prova del filo di Garrod, nonchè il resultato indubbiamente positivo ottenuto da Abeles (5) sul sangue di un impiccato, 4 ore dopo la morte.

Dal canto mio ho creduto di usare questo metodo all'argento nella legittima supposizione che l'essudato endo-articolare, specie dopo l'osservazione di Zoja, potesse contenere acido urico in proporzioni maggiori del sangue normale.

Il resultato fu del tutto negativo. Dopo ciò rimaneva ancora il dubbio che vi si potessero contenere delle piccolissime quantità di acido urico; e, per risolvere anche questo, ho fatto ricorso alla sensibilissima ricerca qualitativa del filo di Garrod, giacchè è noto che con questo mezzo si giunge a mettere in evidenza, sia pure non costantemente, qualche cristallo di acido urico precipitabile dal sangue normale.

Orbene anche questa prova, eseguita nell'essudato endo-articolare, fornì resultato negativo.

Debbo quindi concludere che, nell'essudato articolare dei nostri 3 infermi, non esistono quantità dimostrabili di acido urico.

---

(1) JAKSCH. *Ueber die klinische Bedeutung von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, Exudaten und Transudaten.* Prag. Festschrift, S. 79, 1890.

(2) KÖRNER und MOSLER. *Zur Blut-und Harnanalyse bei Leukämie.* Virchow's Archiv, Bd. XXV, S. 142, 1862.

(3) MAGNUS-LEVY. *Beiträge zum Stoffwechsel bei Gicht.* Berl. klinische Wochenschrift, n. 18-19, 1896.

(4) SCHRÖDER. *Ueber die Bildungstätte der Harnsäure im Organismus.* Du Bois-Reymond's Archiv, Suppl. Band., S. 113, 1880.

(5) ABELES. Wiener med. Jahrb., 1887.

Come conciliare ora questi nostri resultati con quello di Zoja?

Questi, nel suo caso, mentre trovò presenza di acido urico nell'essudato articolare, potè accertare ancora gm. 0.0093 dello stesso principio nel sangue, procedendo con il metodo di Hopking, il che voleva dire che nel suo paziente vi era *stato uricemico*.

Noi pure avremmo voluto istituire una identica ricerca sul sangue dei nostri infermi, ma, per una invincibile opposizione dei medesimi, non fu possibile.

Non restava quindi che ricorrere all'analisi delle urine per poter trarre almeno qualche criterio di presunzione sulla esistenza o meno di uno stato uricemico nei nostri infermi.

A questo scopo praticai la determinazione dell'acido urico nelle urine delle 24 ore.

Le analisi eseguite per 3-4 giorni di seguito con il solito metodo di Ludwig-Salkowski, furono ripetute — durante l'acme del male e dopo subentrata la convalescenza — sulle urine di quella stessa inferma che aveva fornito il liquido endo-articolare per l'analisi con il metodo ponderale e con il metodo di Garrod. I resultati furono i seguenti:

	DATA	Urine delle 24 ore cmc.	Acido urico eliminato — grammi
Durante l'acme del male	17 dicembre.	1000	0.5152
	18 »	700	0.4632
	19 »	600	0.3136
	20 »	1100	0.4686
	Media . . .	..	**0.4401**
Durante la convalescenza	30 gennaio	1840	0.6279
	31 »	1000	0.2463
	1 febbraio	1950	0.4845
	Media . . .	..	**0.4529**

Si desume da questi dati che l'acido urico escreto per le urine, tanto nel fastigio dell'infezione, che nello stato normale, si è mantenuto entro i limiti fisiologici.

Volendo dedurre se vi sia o no uricemia dal contenuto in acido urico delle

urine, per riguardo al reciproco rapporto fra questi due fatti, posson o verificarsi i seguenti casi:

a) o che, pur rimanendo normale la produzione di acido urico, ne sia diminuita la escrezione e conseguentemente se ne abbia un sovraccarico nel sangue;

b) o che, restando normale la eliminazione, sia aumentata la produzione;

c) o infine che, crescendo la produzione, non aumenta proporzionalmente la escrezione.

Nel nostro caso non può parlarsi nè della prima nè dell'ultima possibilità, poichè non si è avuto nè diminuzione, nè aumento nell'eliminazione di acido urico. Non resta quindi che il caso, in cui vi ha aumento di produzione con simultanea escrezione normale.

Un simile fatto fu dimostrato avvenire nella gotta, specie in seguito alle ricerche di Zagari e Pace (1) e successivamente di Melis-Schirru (2).

Nessun fatto però induce ad ammettere una identica condizione per la nostra inferma; non potendosi addurre come causa determinante di questa insufficiente escrezione di acido urico la contemporanea alterazione del rene. Impeiocchè, oltre al non esistere alcuna traccia di albumina nelle urine, si sa che anche quando il rene è compromesso, rendendo artificialmente iperuricemico il sangue, con la somministrazione di nucleina o di timo, il rene istesso si conserva sempre un buon filtro per l'acido urico (Zagari e Pace).

All'incontro, tenendo presenti i fatti clinici offerti dal caso, e d'altra parte in base al risultato indubbiamente negativo dato dalla prova di Garrod, al certo molto sensibile, non crediamo di essere in errore affermando « che nei tre casi di reumatismo articolare acuto, da noi riferiti, non vi era stato uricemico. »

E ciò non infirma e non contraddice affatto quanto trovò Zoja, poichè nel suo caso non si trattava di reumatismo articolare puro, ma associato a saturnismo. Molto probabilmente quindi *l'acido urico rinvenuto nel sangue e nell'essudato articolare da* Zoja *era dovuto all'uricemia saturnina.*

***

Debbo essere riconoscente al Prof. Zagari che, suggerendomi il concetto e fornendomi il materiale della sua Clinica, mi rese possibile il presente studio.

---

(1) Zagari e Pace. *Il bilancio organico di un gottoso.* R. Pesole. Napoli 1898.

(2) Melis-Schirru. *Genesi e sede di formazione dell'acido urico.* Policlinico. Vol. VI. M. 1899.

IV.

Ospedale Maggiore della città di Torino
Sezione prof. PESCAROLO, Docente di Neuropatologia

Un caso di paraplegia flaccida da compressione

pel dott. BRUNO MANZONI.

Una questione non ancora definitivamente risolta nel campo della Neuropatologia è quella relativa allo stato dei riflessi in lesioni trasversali del midollo spinale aventi sede in un punto superiore al centro dei riflessi stessi.

Mentre infatti per molto tempo, seguendo l'esempio di Charcot e della sua scuola, si ritenne come legge costante l'esagerazione dei riflessi quale conseguenza della mancata funzione inibitoria dei centri superiori sul midollo, di guisa che questo, separato da quelli, avesse ad esaltare il suo potere riflesso; dopo la comunicazione di Bastian nel 1890 su casi di frattura della colonna vertebrale con lesione trasversa totale del midollo e abolizione dei riflessi, si cominciò a diversamente interpretare il fenomeno passando addirittura in un campo di vedute diametralmente opposto.

Laddove per Charcot il fatto degli aboliti riflessi era dovuto ad una mancata inibizione, per Bastian invece esso veniva spiegato colla deficienza o colla assoluta mancanza di stimoli tonici da parte del cervello e del cervelletto sui centri inferiori spinali; di guisa che la presenza dei riflessi in una lesione trasversa deponeva per una parziale distruzione delle vie nervose. Casi consimili a quelli di Bastian non mancarono ad essere descritti e ricca è la letteratura in proposito; non pertanto l'accordo è completo e viva tuttora è la questione. Io riferirò qui un caso, clinicamente assai interessante, potuto studiare anche dal lato anatomico, che bene si presta per delucidare la intricata questione.

Eccone per sommi capi la storia clinica:

N. N., d'anni 31, maritata con prole, entra nell'Ospedale di San Giovanni (Sezione Pescarolo) il 12 gennaio 1901. Nell'anamnesi remota nulla di notevole. Ebbe tre gravidanze a termine con parti normali. Dal settembre scorso (due mesi circa dopo l'ultimo parto) datano le sue sofferenze: disturbi gastrici e vivo dolore alla regione epigastrica con irradiazione lungo l' ipocondrio destro fino a raggiungere la regione dorsale.

Stato presente praticato il 12 gennaio. — Nulla di anormale al cuore e ai polmoni. Addome indolente. Milza e fegato in limiti normali. Temperatura normale. Di notevole si osserva: leggermente dolente alla pressione la regione dorsale della spina; vivamente dolente invece la regione antero-laterale della metà destra del torace in corrispondenza del VI e VII spazio intercostali.

Nei giorni successivi l'A. accusa dolore di capo e senso di oppressione all'epigastrio. Si fa, a titolo di esame, la lavatura gastrica a digiuno con esito

negativo. L'analisi del succo gastrico dà una mancanza di H Cl libero (reazione del Günzburg) e una acidità totale, riferita all' H Cl, di 1,460.

25 gennaio. Coll' insufflazione diretta del ventricolo la grande curvatura sorpassa di quattro dita la cicatrice ombelicale ed è quasi verticale in corrispondenza della metà sinistra dell'addome; la piccola curvatura corrisponde ad una linea situata a due dita sopra l'ombelico.

1° febbraio. Dolore spontaneo in corrispondenza delle apofisi spinose della parte inferiore della regione dorsale (VI e VII vertebre dorsali) e delle masse muscolari vicine. Riflessi rotulei normali; nessun disturbo di sensibilità nè di motilità.

4 febbraio. Considerevole tumefazione del ventre. Due giorni dopo si ha *ritenzione d'urina.*

7 febbraio. Dolore gravativo continuo in corrispondenza della faccia posteroesterna dell'arto inferiore destro, il quale è anche paretico. Riflessi sempre normali e integre le sensibilità.

8 febbraio. La paresi si è estesa anche all'altro arto. Esiste una zona di ipoestesia dal ginocchio in giù in ambo gli arti; in qualche punto analgesia. All'esame del dorso si rileva: leggiera cifosi dorsale, rachialgia, sensibilità tattile conservata. Si nota una zona di anestesia nel quadrante inferiore sinistro dell'addome.

9 febbraio. Paralisi della vescica. Zona di anestesia nella regione epigastrica limitata all'esterno della linea ascellare anteriore, all' interno un po' a destra della linea mediana, in alto dall'arco costale, in basso dalla linea ombelicale trasversa: in tale zona esiste pure analgesia. È abolita la sensibilità termica negli arti inferiori.

10 febbraio. L'anestesia e l'analgesia arrivano alla linea ombelicale traversa. *Mancano i riflessi rotulei.* Nessun movimento è possibile negli arti inferiori. Manca il riflesso di Babinsky.

11 febbraio. La linea di anestesia arriva a due dita sopra l'ombelico: si ha perdita involontaria delle feci.

14 febbraio. Incomincia a farsi un decubito nella regione sacrale; si fa più accentuata la cifosi.

17 febbraio. Si fa l'esame elettrico e la reazione faradica esiste tanto sui muscoli che sui punti nervosi.

Il decubito in pochi giorni prende un notevole sviluppo; compaiono fenomeni di cistite (urine alcaline con globuli bianchi nel sedimento); la temperatura aumenta e supera rapidamente i 40° finchè l'A. muore il giorno *24 febbraio.*

Reperto necroscopico. — L'autopsia eseguita il 25 febbraio dall'egregio professore Foà diede questo risultato:

Nulla di notevole in nessun organo. — Gangli mesenterici normali.

In corrispondenza della regione dorsale verso il corpo della settima vertebra dorsale esiste un tumore che è addossato al corpo della vertebra e protrude verso sinistra con una superficie liscia ricoperta dalla pleura viscerale. Verso destra il tumore protrude molto meno. A destra erode il corpo della vertebra sino ad arrivare nell'interno dello speco dove circonda la dura madre come un anello a superficie irregolare dell'altezza di 3 centimetri. Nel punto corrispondente il midollo presenta una spiccata colorazione grigia di tutti i cordoni posteriori e laterali. Al disotto di questo punto si osserva pure una degenerazione.

Reperto istologico. Tumore. — (Fissazione in alcool — colorazione col van Gieson, e colla ematossilina e eosina).

L'esame delle sezioni mostra un tumore di natura connettiva con prevalenza di piccole cellule rotonde e con discreta sostanza connettiva intercellulare. Si tratta di un fibro-sarcoma parvicellulare.

Midollo spinale (1). — Furono fatte sezioni di midollo a diverse altezze: a

(1) Le sezioni di midollo spinale furono anche esaminate dal chiarissimo prof. Fusari, al quale rendo qui i miei più sentiti ringraziamenti.

livello del tumore (regione dorsale), al di sopra (rigonfiamento cervicale) e al di sotto (rigonfiamento lombare). Si eseguirono il metodo di Marchi per le degenerazioni e la reazione di Pal.

L'esame delle sezioni trattate colla reazione del Marchi nei punti di midolla corrispondenti al tumore (regione dorsale) e sotto al tumore stesso (regione lombare) dimostra una zona di degenerazione prevalentemente periferica a tipo marginale con diffusione verso il centro del midollo nelle parti posteriore e laterali. Nella regione dorsale (vedi fig. 1) nel punto più compresso, la lesione è molto più manifesta ed occupa la metà posteriore del midollo.

Nella regione lombare (vedi fig. 2) è netta la degenerazione del fascio piramidale e del tratto di cordone posteriore (Burdach) limitrofo alla entrata delle radici posteriori. Le sezioni delle radici posteriori stesse a livello della regione lombare mostrano pure una spiccata degenerazione delle fibre. (Vedi fig 3).

Per quanto concerne la sostanza grigia si osserva un reperto interessante: una degenerazione grassa cioè delle cellule gangliari evidente in tutte le sezioni trattate col metodo di Marchi. Tale degenerazione nella regione dorsale è maggiormente accentuata nel gruppo della colonna di Clarke; nella regione lombare invece occupa in ispeciale modo i nuclei anteriori e antero-laterali del corno anteriore (vedi fig. 4). A piccolo ingrandimento si osservano dei punti neri corrispondenti al corpo cellulare; a maggiore ingrandimento (fig. 5) i due terzi della sostanza protoplasmatica delle cellule appaiono occupati da finissime granulazioni nere che vanno interpretate come goccioline di grasso ridotte dall'acido osmico; tale interpretazione è avvalorata dal fatto che in nessuna sezione trattata col Pal è dato riscontrare tali granuli; non si possono quindi ritenere dovuti a pigmento.

Il metodo di Pal non diede risultati evidenti là dove si notano degenerazioni rivelate dal Marchi; ma noi sappiamo anche che il Pal colora più tardivamente le parti degenerate di quanto non faccia il Marchi.

Prima di venire all'argomento, che più direttamente ci riguarda, quello della abolizione dei riflessi, non mi pare sia privo d'interesse accennare brevemente alle difficoltà diagnostiche presentate in principio dalla nostra ammalata.

L'unico fatto saliente fu per qualche tempo il dolore a tipo nevralgico a livello dell'epigastrio con irradiazione lungo il decorso del VI e VII nervo intercostale sino alla regione dorsale. Tale dolore, unito ai disturbi di stomaco accusati dalla paziente e obbiettivamente constatabili coll'anacloridria e colla gastroptosi, (fatti questi che non possiamo escludere se dipendano o meno dalla lesione spinale, riservandomi di ulteriormente studiare l'argomento), potè per un momento far pensare a delle iperestesie riflesse di origine gastrica così bene messe in luce da vari clinici, quali l'Head, il Faber e da noi dal dott. Gaddi, in individui per nulla neurastenici. (V. *Semaine Médicale*, 1899, n. 2).

L'esistenza però di un dolore alla pressione lungo la colonna vertebrale nella regione dorsale e lungo il decorso del VI e VII nervo intercostale di destra, e poscia la comparsa del dolore spontaneo vivo in corrispondenza della VI e VII vertebra dorsale persuasero a supporre un dolore di origine radicolare anzichè di origine riflessa gastrica.

I sintomi successivi di paralisi del retto (stitichezza e meteorismo) e in seguito di paralisi della vescica (ritenzione d'urina) non lasciarono più alcun dubbio sulla natura centrale dell'affezione quantunque i riflessi fossero ancora normali e integre le sensibilità: la causa morbosa doveva cioè agire in quel segmento di midollo corrispondente alla VI e VII vertebra dorsale in guisa da

non lasciare più giungere al centro spinale del detrusore della vescica l'ordine superiore di contrarsi. Che invece il centro riflesso spinale della vescica dovesse essere intatto, si poteva logicamente supporre, dal momento che non solo esso si trova situato inferiormente al punto della lesione ma poichè anche il centro dei riflessi rotulei, posto superiormente a quello della vescica, era illeso.

Comparsi i disturbi motori (paralisi degli arti inferiori) e i disturbi sensitivi che andarono gradualmente aumentando fino ad aversi una completa anestesia nella parte inferiore del tronco da una linea passante a due dita sopra l'ombelico in giù, noi ci trovammo dinnanzi ad un caso tipico di mielite trasversa da compressione del midollo a livello della regione dorsale.

Dato questo fatto restava a spiegarsi il fenomeno interessante della paralisi flaccida coll'abolizione dei riflessi.

Ora a questo riguardo abbiamo veduto come, dopo la teoria di Bastian, due correnti tengano il campo nella questione: una spiega il fatto con un *deficit* di eccitazioni toniche da parte dei centri superiori (cervello e cervelletto) su quelli midollari, un'altra lo ritiene un fatto di inibizione.

Tra i sostenitori della prima troviamo Bastian, Bruns e, con qualche modificazione, anche il van Gehuchten facendo questi intervenire come nuovo elemento la duplice via cortico-spinale: una diretta cerebro-spinale inibitrice ed una indiretta, cerebello-spinale, eccitatrice, la contemporanea lesione delle quali darebbe la paraplegia flaccida con abolizione dei riflessi, mentre quella isolata delle vie piramidali ne produrrebbe la esagerazione; nozioni queste non però abbastanza suffragate da reperti anatomici.

Partigiani del secondo modo di vedere sono lo Sternberg, l'Herter e il Gerhardt, i quali suppongono una irritazione che parte continuamente dal punto leso e si trasmette ai centri riflessi sottostanti determinando così degli arresti dei riflessi tendinei.

Una terza teoria ancora la emise l'Egger, considerando la paralisi degli arti inferiori, l'abolizione dei riflessi e l'atrofia muscolare che non manca di prodursi dopo un certo tempo, come effetto di una paralisi funzionale della sostanza grigia anteriore, quale conseguenza del trauma subìto dal midollo al livello del punto leso o distrutto.

Nel caso nostro, astraendo per un istante dalle sopracitate teorie e stando unicamente al reperto anatomico riscontrato, mi pare si possa a sufficienza spiegare come ad un dato punto la scomparsa dei riflessi abbia potuto avere luogo. L'esame istologico del midollo fatto col metodo di Marchi mostra come la regione lombare, sede dei riflessi rotulei, non sia intatta ma bensì vi esistano lesioni interessanti tanto le vie sensitive (radici posteriori e parte dei cordoni posteriori) quanto i centri motori (degenerazione grassa delle cellule motorie). Data questa interruzione nell'arco dialstaltico è chiaro che i riflessi abbiano dovuto mancare. E come a conferma di un tale reperto anatomico sta l'osservazione chlinica della coincidenza quasi della paraplegia e della scomparsa dei riflessi colla abolizione della sensibilità e colla paralisi della vescica. Prova evidente questa che la lesione aveva guadagnato in profondità e che la compres-

sione, sedente nella regione dorsale del midollo, aumentando di intensità aveva provocato disturbi, probabilmente circolatori, i quali si sono diffusi fino alla regione lombare determinando ivi un fatto di natura degenerativa.

Il nostro reperto viene dunque a confermare quanto il Brissaud a più riprese ebbe a sostenere che cioè, a scanso di ipotesi e di teorie, l'esame anatomico dei singoli casi deve dare ogni volta sufficiente ragione del fenomeno clinico.

Rispondendo egli (1) alle affermazioni troppo recise di Marinesco (2), che giunse al punto di togliere qualsiasi importanza alla degenerazione discendente delle vie piramidali come fattore della contrattura e della esagerazione dei riflessi e a dichiarare che non esiste nessun caso di lesione trasversa completa del midollo verificata all'autopsia con conservazione dei riflessi, egli citò casi descritti da Gerhardt, Senator di lesioni totali trasverse con disgiunzione completa del midollo e tuttavia con riflessi conservati fino alla morte. Molto giustamente poi il Brissaud osserva, come sia giuocoforza riconoscere alla degenerazione discendente dalle vie piramidali il fattore eziologico principale delle contratture e della esagerazione dei riflessi, diversamente resterebbero inesplicabili le contratture postemiplegiche e la sintomatologia della sclerosi laterale amiotrofica ove i riflessi cessano, come fece notare il Charcot, precisamente colla morte della cellula motoria spinale.

Al Congresso di Angers (agosto 1898) (3) lo stesso autore comunicava un caso, che poi descrisse nella *Revue Neurologique* (1898, p. 589), di paraplegia spastica con esagerazione dei riflessi da meningomielite sifilitica mutatasi improvvisamente in flaccida con abolizione di riflessi sino alla morte, dovuto ad una tipica nevrite parenchimatosa lungo i nervi adibiti alla produzione dei riflessi. Da questo egli trasse argomento per insistere nella sua opinione che occorre ogni volta esaminare attentamente lo stato dei centri spinali, dei nervi e dei muscoli per rettamente interpretare il fenomeno.

Casi contrari alla teoria di Bastian furono anche più recentemente descritti: così il Brauer (4) comunicò un caso analogo a quello di Senator di riflessi, cioè, esagerati sino alla morte dell'individuo con midollo mancante per un'altezza di cm. $1 \frac{1}{2}$ nella regione dorsale.

Bruns, che fu il sostenitore della teoria di Bastian, ammette come verosimile che nelle lesioni trasverse incomplete con assenza di riflessi le lesioni vadano cercate nell'arco riflesso.

Il Westphal (5) pubblicò un caso, con reperto molto simile al mio, di mielite trasversa dorsale con lesioni cellulari riscontrate col Nissl, fino a livello della regione sacrale.

---

(1) *La paraplégie flaccide par compression.* Revue Neurol., 1898, p. 350, riprodotto e ampliato nelle sue lezioni (II) sotto il titolo *La myélite transverse.*

(2) *Sur les paraplégies flasques par compression de la moëlle.* Sem. Méd., 1898, n. 20.

(3) Vedi Sem. Méd. *Myélite trasnverse et paraplégie flaccide*, 1898, n. 42.

(4) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 1900, XVIII, S. 284.

(5) WESTPHAL. *Ueber einen Fall von « Compressionsmyelitis ».* Arch. f. Psych. Bd. 3, Heft 2.

Il Raymond nelle sue lezioni (V serie) trattando delle paraplegie nel morbo di Pott conclude per una possibile, benchè rara, eventualità di semplice compressione meccanica con inibizione funzionale nel senso dei casi fatti conoscere da Babinsky (1), naturalmente con prognosi favorevole, data la possibile reintegrazione della funzione; nella maggior parte però ammette anch'egli che si tratti di alterazioni locali dovute a stasi ed edema consecutivo con successivo rammollimento e sclerosi: egli pure considera la contrattura e l'esagerazione dei riflessi come gli epifenomeni ordinari della degenerazione discendente dalle vie motorie naturalmente alla condizione che i centri lombari siano illesi.

Un caso analogo al mio, di mancanza di riflessi rotulei in compressione del midollo dorsale, fu descritto recentemente da Bartels (2) e spiegato col reperto anatomico di una degenerazione delle radici posteriori nella regione lombare probabilmente dovuta al fatto meccanico della stasi, ciò che gli fa proporre di tentare la puntura lombare nei casi di mielite da compressione recente e incompleta con riflessi rotulei mancanti. Insiste infine perchè si abbia cura ogni volta d'esaminare diligentemente il midollo, specialmente col metodo di Marchi, perchè non isfuggano alterazioni iniziali non rilevabili con altri metodi.

Da tutto quanto si è detto emerge chiaro che l'antica opinione della degenerazione discendente dalle vie piramidali come fattore della contrattura e della esagerazione dei riflessi resta tuttora vera, ad una condizione però, che l'arco riflesso sia integro. Merito del Bastian fu senza dubbio quello di avere descritto casi apparentemente contrari a tale legge di lesione trasversa con abolizione di riflessi e di avere quindi indicato un punto da studiare; ma per accettare interamente la sua teoria di una influenza cioè dei centri superiori che verrebbe a mancare colla interruzione del midollo a livello della lesione resterebbero in contraddizione quei fatti bene accertati di lesioni totali con conservazione dei riflessi, e perchè l'opinione di Bastian fosse la vera occorrerebbe trovare casi di lesione trasversa totale del midollo con abolizione di riflessi e con regione lombare e relativi nervi periferici intatti.

Mi pare quindi più logico concludere alla stregua delle osservazioni pubblicate e sulla guida del caso da me descritto:

I. La sintomatolagia della così detta mielite da compressione è variabile col variare di diversi fattori quali l'altezza della lesione, il grado della compressione, la durata di essa, e, come recentemente hanno fatto notare Raymond e Cestan (3), la rapidità colla quale la compressione si è stabilita.

II. Il reperto anatomo-patologico della compressione midollare è pure variabile col variare dei suddetti fattori: in genere si tratta di disturbi circolatori (anemia locale o stasi venosa con edema consecutivo) dovuti a compressione dei

(1) Babinsky. *Paraplégies flasques par la compression de la moëlle.* Archives de méd. exp. et d'anatomie pathologique, 1891.

(2) Bartels. *Fehlen der Kniesehnenreflexe bei dorsaler Compressionsmyelitis mit Degeneration der hinteren Wurzeln im Lendenmark.* Neurologisches Centralblatt, 1902, 16 maggio.

(3) Raymond e Cestan. *Quelques remarques sur la paraplégie spasmodique permanente par tumeur médullaire.* Revue Neurologique, 28 febbraio 1902.

vasi sanguigni e linfatici delle meningi i quali possono condurre al rammollimento a focolaio, punto di partenza poi di processi degenerativi che alla fine mettono capo alla sclerosi del tessuto nervoso. L'espressione mielite da compressione non rappresenta quindi una entità anatomo-patologica sempre identica.

III. Lo stato dei riflessi è legato alla integrità delle vie centripete e centrifughe dell'arco diastaltico. Anzichè ricorrere a teorie per spiegare il vario loro comportarsi meglio è desumerlo dall'esame anatomico dei singoli casi come vuole il Brissaud ed il mio reperto conferma appunto questo modo di vedere. Pure ammettendo una sospensione temporanea di essi nel senso di Babinsky di casi relativamente benigni con possibile ripristino delle funzioni, tuttavia la loro mancanza duratura ci indica una lesione grave e profonda nella sostanza grigia. In questo senso si esprimono eminenti clinici quali il Sahli (1) e il Kocher (2) nella sua bellissima monografia sulle lesioni della colonna vertebrale.

IV. Praticamente dunque l'esame dei riflessi ha un valore pronostico importante: l'assenza prolungata di essi depone per un esito infausto e controindica qualsiasi intervento in quei casi nei quali esso sarebbe possibile.

* * *

Ringrazio vivamente l'egregio prof. Pescarolo che mi ha consigliato lo studio del caso, nonchè il suo assistente dott. Maurizio Foa per l'aiuto prestatomi.

BIBLIOGRAFIA.

CHARCOT. *Leçons sur les maladies du système nerveux*. T. II, IIme Edit.

MARIE. *Leçons sur les maladies de la moëlle épinière*. Paris, 1897.

VAN GEHUCHTEN. *Anatomie du système nerveux de l'homme*. Louvain, 1897.

ID. *Un cas de paraplégie avec autopsie*. Journal Neurolog., 1899, n. 19.

ID. *Les différentes formes de paraplégie dues à la compression de la moëlle épinière*. Presse médicale, 10 mai 1899.

SCHMAUS-SACKI. *Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Ruckenmarks*. Wiesbaden, 1901.

BASTIAN. *On the symptomatology of total transverse lesions of spinal cord, with special reference to the condition of the various reflex*. Med. chir. trans. London, 1890.

BOWLBY. *On the condition of the reflex in cases of injury to spinal cord with special reference to the indication for operative interference*. Ibidem, 1890.

GERHARDT. *Ueber das Verhalten der Reflexe bei Querdurchtrennung des Rückenmarks*. Deutsche Zeitsch. f. Nervenheil., Bd. VI, 1894.

---

(1) H. SAHLI. *Manuale dei metodi d'esame clinici*, pag. 739-40.

(2) KOCHER. *Die Verletzungen der Wirbelsäule, zugleich als Beitrag zur Physiol. d. menschl. Rückenmarks*. Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medicin und d. Chirurgie, I. Bd., H. 4.

HABEL. *Ueber das Verhalten der Patellarreflexe bei Querschnittunterbrechung des Rückenmarkes.* Archiv f. Psychiatrie, 1896, Bd. XXIX.

HEYMANN. *Beiträge zur pathologische Anatomie des Rückenmarkscompression.* Virchow's Archiv, Bd. 149, Heft 3, 1897.

DYDYNSKI. *Beiträge zur Frage uber die pathol-anatomischen Veränderungen im Rückenmark im Folge des Drückes.* Ref. Neurolog. Centralblatt, 1896, S. 550.

ERNST BISCHOF. *Das Verhalten der Sehnenreflexe bei Querschinittmyelitis.* Wiener klin. Wochenschr., 1896.

O. KAHLER. *Ueber die Veränderungen welche sich im Rückenmark im Folge einer geringgradigen Compression entwikeln.* Prager Zeitschr. für Heilk., 1882, III, S. 187.

SCHMAUS. *Die Compressionmyelitis bei Caries des Wirbelsäule.* Wiesbaden, 1890.

ADAMKIEWICZ. *Ueber Gehirn und Rückenmarkscompression beim Menschen.* Wiener med. Woch., 1888, n. 41-43.

BRISSAUD e MAURICE BRÉCY. *Paraplégie flaccide dans un cas de pachyméningite cervicale.* Revue Neurol., 1902, 28 Février.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. — Sezione di midollo dorsale a livello del punto più compresso dal tumore (Veduta d'insieme a piccolo ingrandimento. Reazione del Marchi).

FIG. 2. — Id. a livello della regione lombare.

FIG. 3. — Sezione trasversale di un fascio di radici posteriori a livello della regione lombare (Reazione del Marchi).

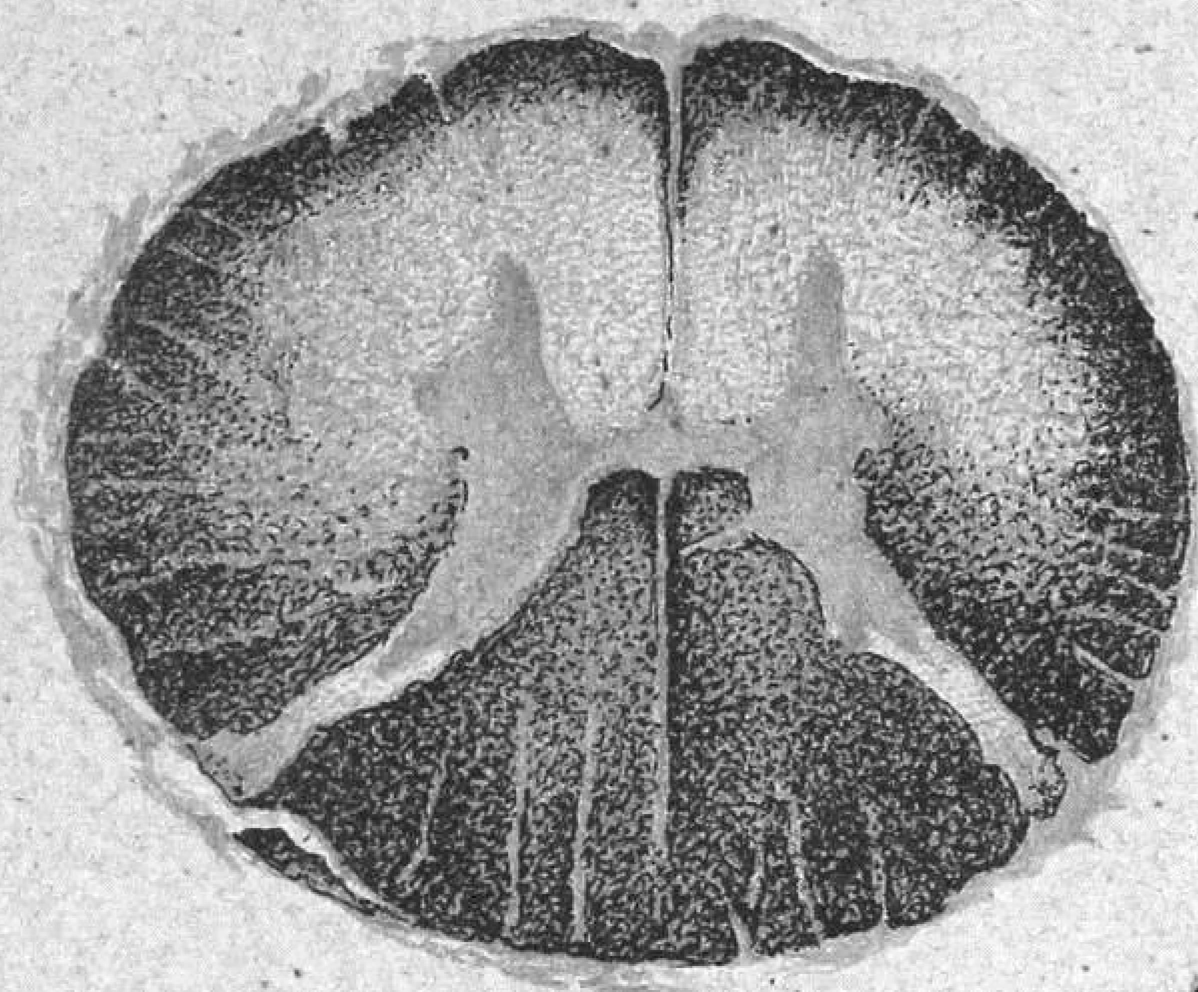
FIG. 4. — *Corno* anteriore a livello della regione lombare trattate col metodo di Marchi (Ingrandimento 80 diam. Koritska. Obb. 3. Ocul. 3).

FIG. 5. — *Cellule motorie* della precedente sezione viste a maggiore ingrandimento (Ingr. 350. Koritsha 7. Oc. 3).

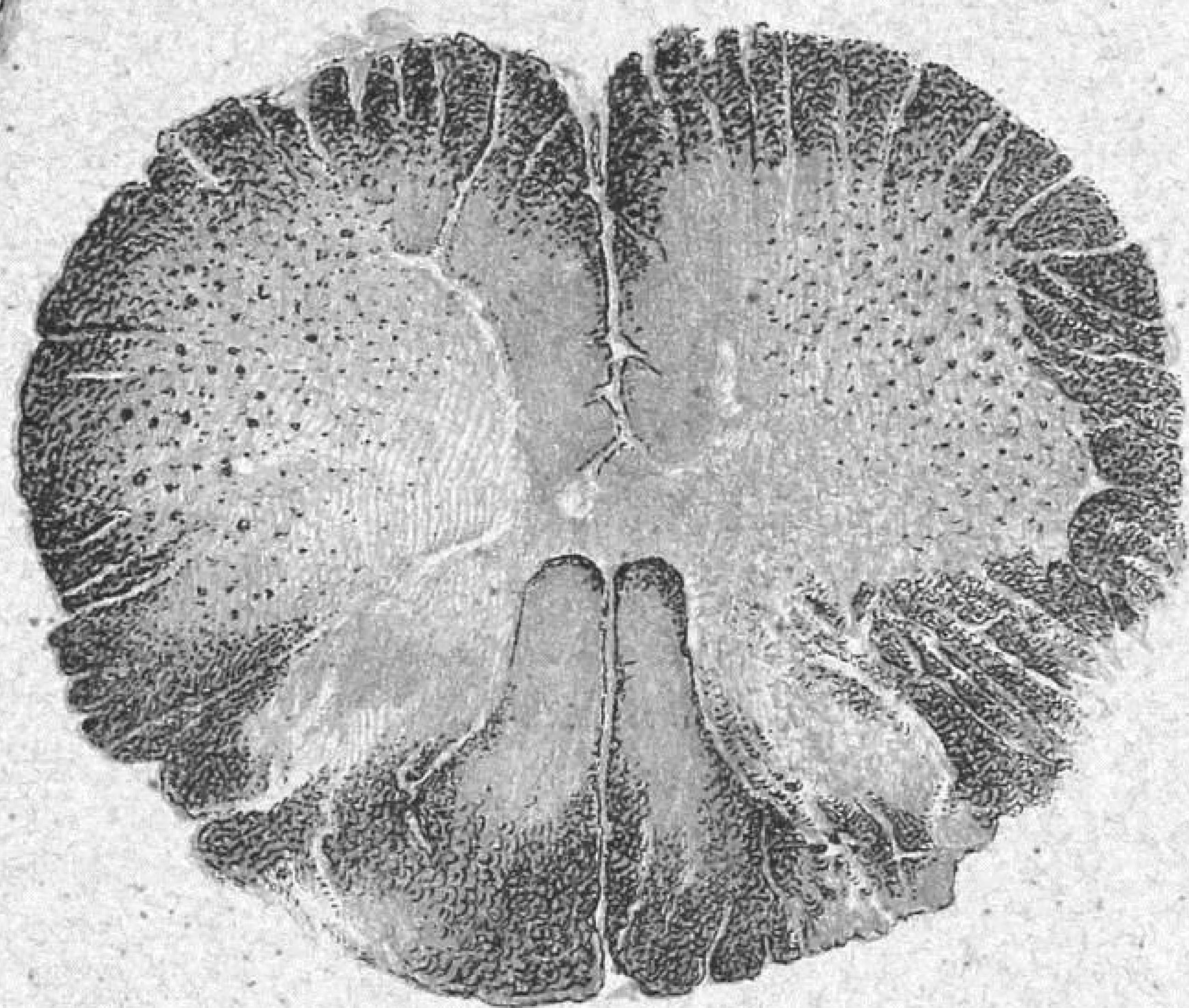
Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(52)

1

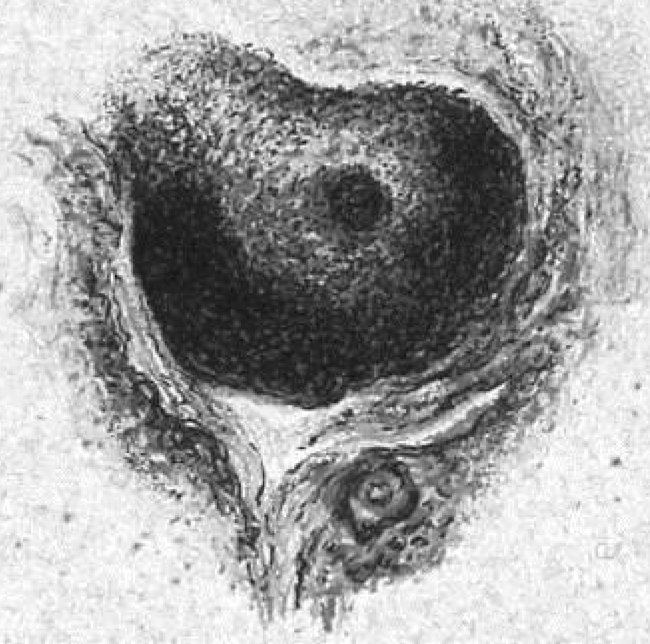


2

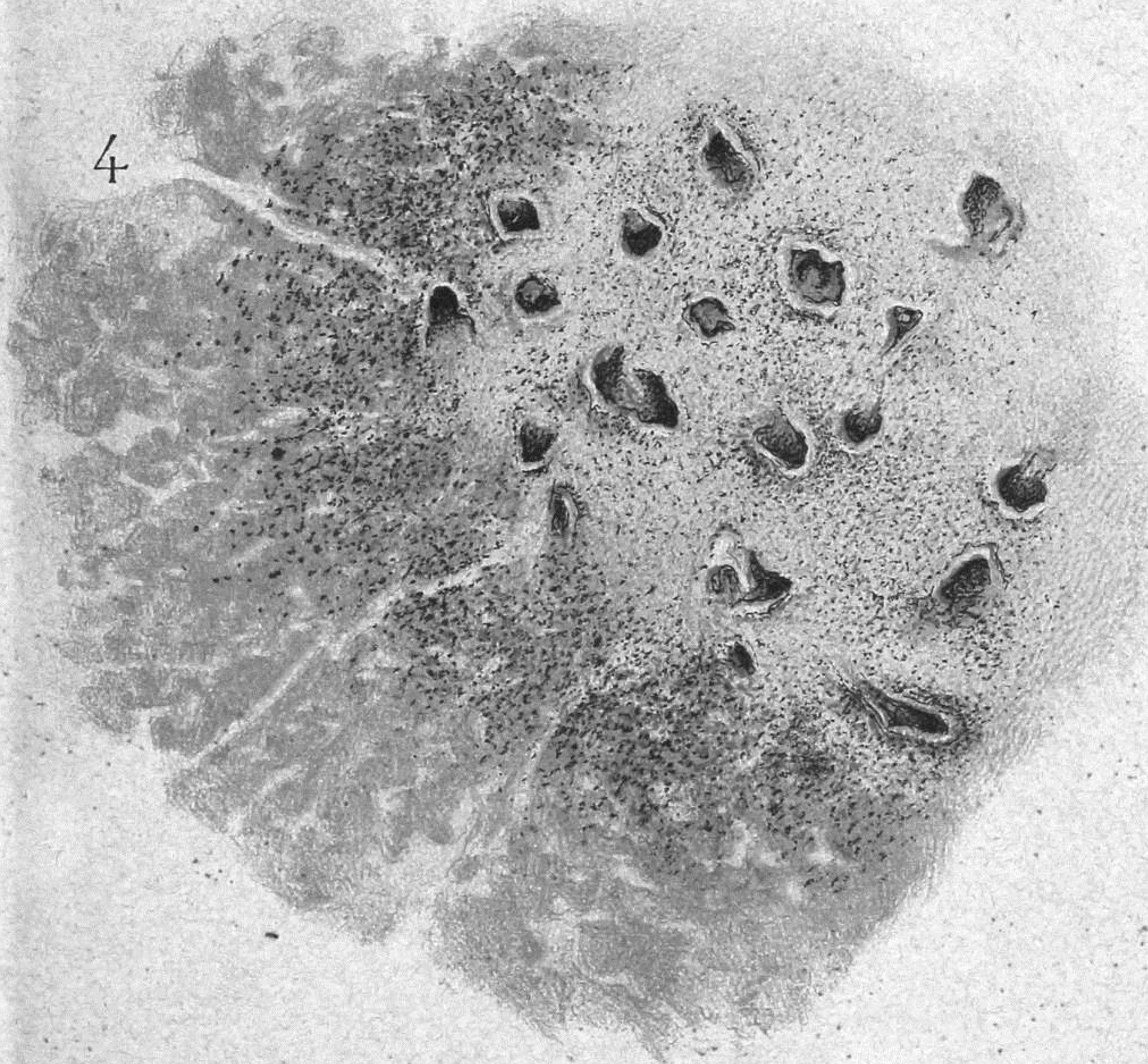


3

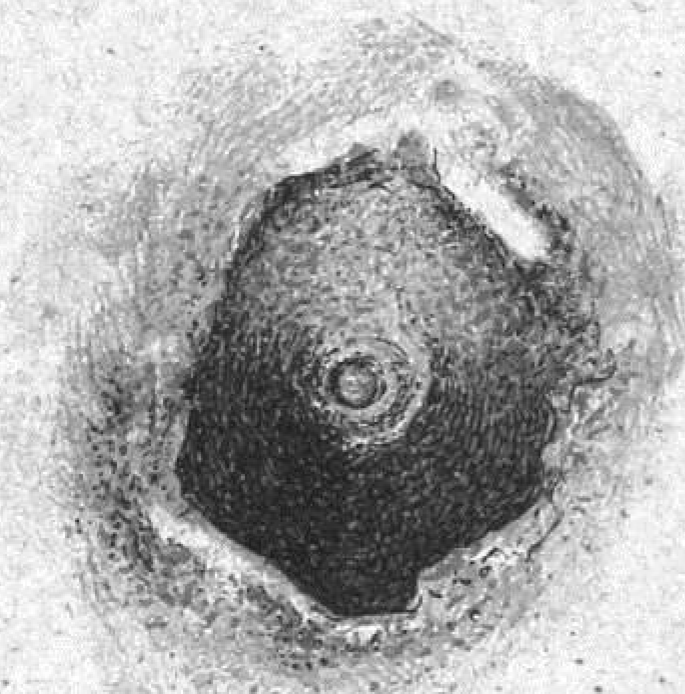


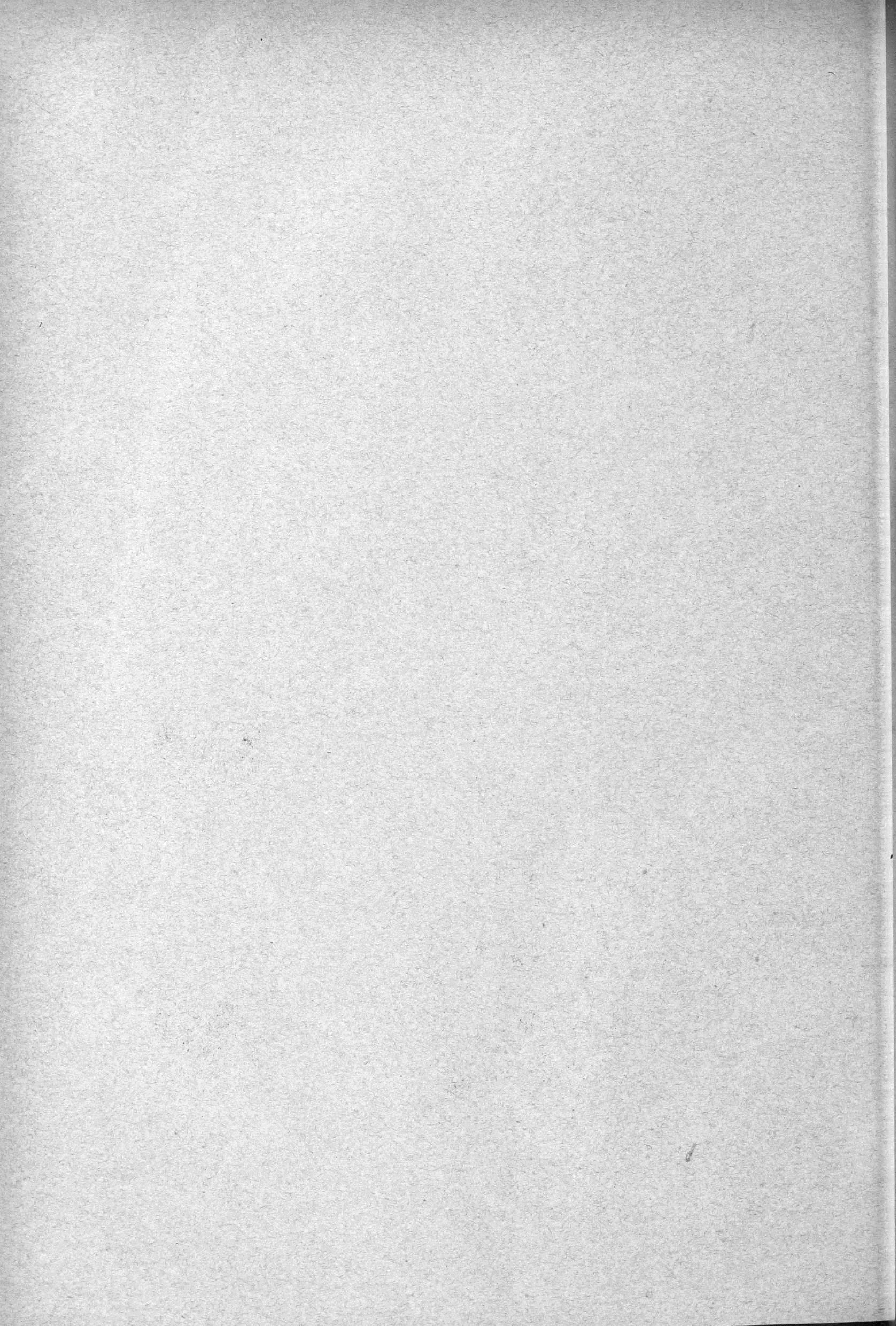


4



5





Anno X. Roma, luglio 1903 Vol. X-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova

Le iniezioni endovenose di sublimato nelle malattie infettive

Ricerche sperimentali del Prof. F. MARIANI, libero docente e aiuto.

Nella mia relazione al Congresso di medicina interna tenutosi a Roma lo scorso anno, riferendo sulle mie ricerche praticate col prof. Canalis sul metodo Baccelli delle iniezioni endovenose di sublimato, avevo emesso il dubbio che dette iniezioni agissero determinando nell'organismo un aumento della resistenza organica, producendo antitossine circolanti, e non avessero invece alcuna azione come elemento battericida contro le infezioni sperimentali.

Volli riprendere quest'anno l'importante argomento studiando col laureando Da Monte, con tutti i mezzi che oggi possiede la clinica e il laboratorio, se veramente le iniezioni endovenose di sublimato fossero capaci di aumentare il potere antitossico del siero del sangue in animali assoggettati preventivamente alle iniezioni, per ricercare poi se queste iniezioni aumentassero la resistenza dei tessuti di fronte alle infezioni sperimentali, e ricercare in fine se nelle infezioni sperimentali si potesse ottenere un benefico effetto terapeutico dalla cura delle iniezioni endovenose di sublimato.

Ricercai quindi il potere agglutinante dei sieri di animali trattati col metodo Baccelli di fronte alle culture di bacillo di Eberth, di fronte alle culture omogenee di tubercolosi, ai veleni tubercolari e alla tossina diplococcica, per vaccinare infine e curare colle iniezioni endovenose gli animali contro le infezioni sperimentali.

Sierodiagnosi col bacillo di Eberth.

In primo luogo volli studiare il potere agglutinante dei sieri di animali sani, e dopo averli assoggettati a ripetute iniezioni endovenose di sublimato vedere se il potere agglutinante fosse aumentato o diminuito.

Dalle ricerche di Widal, di Chantemesse, Courmont, Maragliano ed altri, è ormai noto che il potere agglutinante di un siero è in rapporto con la quantità di antitossine circolanti; tanto che si parla oggi più di *sieroprognosi* che di *sierodiagnosi*. In un malato di tifo ai primi giorni dell'infezione può mancare la sierodiagnosi, la quale invece si presenta ed aumenta di proporzione man mano che aumenta la resistenza dell'organismo e la fabbricazione delle antitossine circolanti, tanto che esiste un parallelismo tra mezzi di difesa dell'organismo e sierodiagnosi.

Prima ho voluto sperimentare il potere agglutinante sul bacillo di Eberth con sieri di conigli normali, e sopra 6 conigli forti e robusti, sottoposti al salasso, e non trovai alcun potere agglutinante.

Sottoposi allora i 6 conigli alle iniezioni endovenose quotidiane di 1/10 di mmgr. di sublimato corrossivo in 1 cmc. di soluzione fisiologica, e dopo 10-12 iniezioni studiai ancora il potere agglutinante sopra una cultura giovane di bacilli di Eberth, con diluzioni 1 : 10-1 : 15-1 : 20-1 : 40.

In tutti i 6 conigli sottoposti all'esperimento (tabella I) si riscontrò nelle diluizioni 1: 10 un leggero potere agglutinante, visibile specialmente ai margini della goccia pendente; però non si poterono osservare dei veri isolotti di ammassi di bacilli con spazi liberi completamente, ma piccoli ammassi di bacilli immobili, e tra un ammasso e l'altro dei bacilli non completamente immobili, ma dotati ancora di qualche movimento.

Nelle diluizioni dall'1 : 20 all'1 : 40 si osservava una paralisi nei movimenti bacillari, senza notare però un vero e proprio agglutinamento.

Questo gruppo di esperienze dimostra quindi che le iniezioni endovenose di dosi minime di sublimato (1/10 di mmgr.), ripetute quotidianamente, in conigli normali e i cui sieri non sono provvisti di alcun potere agglutinante, determinano questo potere nelle proporzioni di 1: 10 e determinano una paralisi dei movimenti dei bacilli nelle proporzioni 1: 20, 1 : 40.

Sierodiagnosi con culture omogenee di bacilli di Koch.

Dopo le ricerche di Arloing e Courmont sul potere agglutinante di sieri di tubercolosi al primo stadio della malattia, e di sieri di animali vaccinati con i veleni tubercolari, si è potuto dimostrare che questo potere agglutinante è anch'esso in rapporto con la quantità di antitossine circolanti nel sangue.

Preparai la cultura omogenea di tubercolosi, seguendo il processo proposto da Arloing e Courmont, facendo prima la cultura su patate in presenza di acqua glicerinata e trapiantando poi in brodo la cultura sviluppatasi nell'acqua glice-

rinata, agitando il recipiente, in modo da ottenere la cultura omogenea, studiai il potere agglutinante con sieri di conigli normali, ponendo in sottili provette la cultura omogenea e aggiungendo il siero.

In queste ricerche però dovei constatare che il potere agglutinante sulle culture omogenee di tubercolosi variava da coniglio a coniglio; e mentre in conigli del peso di gm. 1500 circa, non si aveva alcun potere agglutinante, o se ne aveva solo nella proporzione 1 : 5, in altri del peso di gm. 2500 3000 si poteva osservare il potere agglutinante nelle proporzioni 1 : 15-1 : 20.

Presi quindi 6 conigli (tabella II) di peso diverso e studiai il potere agglutinante prima del trattamento e dopo il trattamento di iniezioni endovenose sempre di 1/10 di mmgr. ripetute tutti i giorni.

I conigli adoperati furono *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, del peso di gm. 1500, 2000, 1700, 1400, 2500, 2800.

Nei conigli, che prima del trattamento avevano zero potere agglutinante, dopo il trattamento riscontrai potere agglutinante nelle diluizioni 1 : 5-1 : 10, e in quelli nei quali esisteva prima del trattamento potere agglutinante nelle diluizioni 1 : 5-1 : 15 dopo le iniezioni endovenose trovai potere agglutinante nelle diluizioni 1 : 20-1 : 35-1 : 40.

Questo gruppo di esperienze dimostra quindi che le iniezioni endovenose di sublimato, ripetute giornalmente per 8-12 giorni nella proporzione di 1/10 di mmgr., *determinano nel siero del coniglio il potere agglutinante sulle culture omogenee di tubercolosi quando esso non esiste, e lo aumentano quando esso esiste in debole proporzione.*

Potere antitossico del siero di animali trattati colle iniezioni endovenose di sublimato.

Nelle esperienze, di cui ebbi a riferire al congresso di Roma, sperimentai la proteina tubercolare sui conigli che trattavo con sieri normali e con sieri di malati sottoposti alle iniezioni endovenose di sublimato, e potei dimostrare che *il siero di uomini assoggettati alle iniezioni endovenose di sublimato salvava il coniglio dalle dosi tossiche di proteina*: ho ripreso queste esperienze procedendo come segue:

Nei sei conigli dell'esperienza precedente, che usammo per studiare il potere agglutinante colle colture omogenee di tubercolosi, studiammo anche il potere antitossico, utilizzando il siero dei medesimi salassi (tabella III).

Si iniettava in cavie sane del peso di gm. 300-400 la dose mortale di proteina preparata dall' istituto per lo studio della tubercolosi diretto dal prof. Maragliano: questa proteina uccide sicuramente la cavia nella proporzione dell' 1 per cento.

Iniettando però contemporanente alla dose mortale di proteina il siero dei conigli trattati colle iniezioni endovenose di sublimato, si è potuto vedere che questo siero aveva un potere antitossico tale da salvare la cavia dalla dose mortale di veleno tubercolare.

In queste esperienze si iniettava la proteina sotto la cute nella proporzione dell'1 per cento e contemporaneamente in un altro punto si iniettava il siero in esperimento.

Con queste esperienze si è potuto constatare che le iniezioni endovenose di sublimato alla dose di 1/10 di mmgr. ripetute giornalmente per 8-12 volte, determinano nel siero del sangue dei conigli un potere antitossico che normalmente i conigli non hanno contro i veleni della tubercolosi.

Ricerche sul potere antitossico delle iniezioni di sublimato rispetto alla tossina diplococcica.

In questo gruppo di esperienze usammo il diplococco ottenuto dall'espettorato del polmonitico in quarta giornata di malattia.

Isolato il diplococco, lo rendemmo virulento per successivi passaggi nei conigli iniettandolo sotto la cute; e potemmo ottenere un diplococco, che iniettato alla dose di due gocce di cultura, uccideva un coniglio del peso di 2 kg. nello spazio di 24 ore.

Di questa cultura virulenta fu preparata una cultura in un litro di brodo di Loeffler e fu lasciato in termostato per lo spazio di otto giorni. Dopo questo tempo fu fatto un trapianto della cultura sviluppata in una provetta di brodo, la quale restò sterile; il che dimostrava che i diplococchi dopo essersi normalmente sviluppati erano morti.

Allora si pose il litro di brodocultura diplococcica in un cristallizzatore e posto sotto la macchina pneumatica in presenza di un litro di acido solforico purissimo, dopo 5 giorni si potè avere la riduzione del liquido alla proporzione di 1/10, cioè si ebbero 100 cmc. di brodocultura sterile e concentrata.

Si ripetè il trapianto in brodo di questo liquido e la cultura così fatta rimase anche sterile.

Si ebbe così una tossina preparata a freddo di diplococco, la quale iniettata in tre conigli del peso medio di 1700 gm. gli uccise tutti e tre nello spazio di 48 ore alla dose di 3-4-5 cmc.

Nelle nostre esperienze sugli animali procedemmo come segue (tabella IV): In due conigli furono ripetute per 10 giorni di seguito iniezioni endovenose di 1/10 di mmgr. di sublimato. Dopo 5 giorni dall'ultima iniezione fu praticata una iniezione sottocutanea di 5 cmc. (dose mortale in 24 ore) di tossina diplococcica e tutti e due i conigli hanno sopravvissuto all'iniezione della tossina, mentre tre conigli di controllo iniettati con 3-4-5 cmc. di tossina, morirono tutti in uno o due giorni.

In altri tre conigli (tabella V) furono praticate iniezioni di 3-4-5 cmc. di tossina e in tre conigli di controllo l'iniezione di 2 1/2-3-4 cmc. della stessa tossina.

Nei primi tre conigli furono praticate tre volte al giorno iniezioni endovenose di 1/30 di mmgr. di sublimato, e ripetute le iniezioni nei giorni successivi.

I conigli di controllo morirono dopo 2-3 giorni; gli altri tre conigli, trattati

col sublimato per 5 giorni di seguito sopravvissero tutti anche con dose di tossina doppia della mortale.

Questo gruppo di esperienze dimostra che è possibile vaccinare con le iniezioni endovenose di sublimato contro dosi doppie della mortale di tossina diplococcica, e che gli animali avvelenati con questa tossina e con dosi superiori alla mortale, vengono salvati trattandoli con le iniezioni endovenose di sublimato.

Preparammo anche una tossina streptococcica con lo stesso procedimento seguito per quella diplococcica, ma non potemmo ottenere una tossina capace di uccidere i conigli in pochi giorni.

A questo punto delle nostre esperienze essendo chiaramente dimostrato che le iniezioni endovenose hanno un potere vaccinante ed antitossico contro i veleni tubercolari e diplococcici, volli riprendere le esperienze già fatte col professor Canalis sull'azione curativa delle iniezioni endovenose di sublimato contro le infezioni da diplococco, da streptococco e da carbonchio.

Azione preventiva vaccinante delle iniezioni endovenose di sublimato nelle infezioni sperimentali.

Col prof. Canalis avevo visto che conigli infettati col carbonchio, col diplococco e collo streptococco morivano più presto dei rispettivi controlli, se venivano trattati con le iniezioni endovenose di dosi di sublimato uguali a un milligrammo, mezzo milligrammo, un quarto di milligrammo per kg. d'animale. Mentre diminuendo la dose del sublimato nelle iniezioni endovenose si potè in un gruppo di esperienze ottenere la sopravvivenza dei conigli trattati con sublimato.

Dalle esperienze fatte mi ero formato il concetto che quanto più forte era la dose del sublimato iniettato, tanto più rapidamente avveniva la morte dell'animale in esperimento sottoposto alle varie infezioni; e ciò si accordava anche colle esperienze del Serafini e dello Spissu, i quali avevano dimostrato che le forti dosi di sublimato accelerano la morte degli animali.

In un gruppo di esperienze in quest'ordine d'idee prendemmo dieci conigli e li assoggettammo tutti per dieci giorni alle iniezioni endovenose di 1/10 di milligrammo di sublimato.

Dopo questo primo periodo iniettammo nel peritoneo di 5 conigli (tabella VI) un cmc. di cultura diplococcica, mentre due conigli, non sottoposti al trattamento endovenoso, servirono di controllo, avendo ricevuta la medesima dose di cultura diplococcica.

I due conigli di controllo morirono entrambi in due giorni, mentre dei 5 conigli, trattati colla vaccinazione con sublimato, uno morì dopo 4 giorni, gli altri 4 sopravvissero all'infezione.

Altri 5 conigli (tabella VII) vaccinati col sublimato furono infettati con due cmc. di cultura streptococcica, e due conigli normali servirono di controllo, infettati colla medesima dose della stessa cultura.

I due conigli di controllo morirono dopo 24 ore, gli altri 5 sopravvissero tutti all'infezione.

Gli altri due conigli vaccinati col sublimato furono infettati con 1/2 cmc. di sangue di coniglio morto d'infezione carbonchiosa, e due conigli normali servirono di controllo infettati colla stessa dose di sangue (tabella VIII). I due conigli controllo morirono uno dopo due giorni, l'altro dopo 6, gli altri due vaccinati col sublimato sopravvissero all'infezione.

Queste esperienze quindi dimostrano che vaccinando gli animali con le iniezioni giornaliere di sublimato si aumenta la resistenza degli animali all'infezione in modo che essi possono sopravvivere alle iniezioni sicuramente mortali di diplococco, di streptococco e di carbonchio.

Azione curativa delle iniezioni endovenose di sublimato nelle infezioni sperimentali.

Nelle mie esperienze dello scorso anno, fatte in collaborazione col prof. Canalis, non eravamo riusciti a salvare gli animali inoculati con culture virulente di carbonchio, di diplococco e di streptococco, con le iniezioni endovenose di sublimato.

Ma le dosi di sublimato, che si iniettavano negli animali, erano forse troppo forti, onde quest'anno volli riprendere quelle esperienze, iniettando dosi molto minori e frazionate di sublimato.

A tale scopo, presi sei conigli, furono tutti sottoposti alla iniezione nel peritoneo di due cmc. di cultura diplococcica, capace di determinare sicuramente la morte dell'animale in 48 ore. Due conigli furono lasciati come controlli, e negli altri 4 praticammo le iniezioni endovenose di sublimato, alla dose di 1/30 di milligrammo ripetute 3 volte al giorno alla distanza di 5 ore una dall'altra (tabella IX).

I due conigli controllo morirono dopo 48 ore per diplococcemia, mentre dei 4 conigli trattati per 5 giorni con la terapia endovenosa uno morì dopo 5 giorni, gli altri 3 sopravvissero tutti all'infezione.

Nel coniglio morto non si trovarono diplococchi nel sangue, ma nel peritoneo si riscontrò il diplococco associato al *bacterium coli*.

Ripetemmo l'esperienza collo streptococco piogeno capace di uccidere gli animali nello spazio di 3 giorni.

Si iniettarono nel peritoneo di 6 conigli due cmc. di brodocultura streptococcica (tabella X) e due conigli furono lasciati per controllo, mentre negli altri 4 furono praticate 3 volte al giorno, alla distanza di 5 ore una dall'altra, iniezioni endovenose di 1/30 di milligramma di sublimato.

I due conigli di controllo morirono uno dopo due giorni, l'altro dopo 3 di streptococcemia, mentre gli altri 4 trattati col sublimato sopravvissero tutti all'infezione.

In altri 4 conigli (tabella XI) iniettammo sotto la cute 1/2 cmc. di sangue

di coniglio morto d'infezione carbonchiosa, prodotta con due fili contenenti spore di carbonchio posti sotto la cute. Due furono lasciati come controllo e negli altri due praticammo le iniezioni endovenose di 1/30 di milligrammo di sublimato ripetute 3 volte al giorno. I due conigli controllo morirono entro 3 giorni, mentre dei due conigli trattati con la terapia endovenosa, uno morì dopo 6 giorni e l'altro sopravvisse all'infezione.

Questo gruppo di esperienze dimostra che nelle infezioni sperimentali da diplococco, carbonchio e specialmente da streptococco, le iniezioni endovenose di sublimato a dosi minime e refratte possono salvare gli animali.

Conclusioni generali sulla terapia endovenosa di sublimato.

Queste esperienze riescono a dimostrare il potere della terapia endovenosa col sublimato.

Il sublimato agisce nell'organismo aumentandone la resistenza, e determinando la formazione di antitossine, le quali conferiscono all'organismo dell'animale in esperimento una resistenza maggiore sia contro le tossine artificialmente preparate, sia contro quelle elaborate dai germi iniettati sperimentalmente negli animali.

Questo potere antitossico si può esplicare in due maniere distinte sia vaccinando preventivamente gli animali con iniezioni endovenose ripetute di sublimato, sia trattando gli animali, intossicati o infettati, con le dette iniezioni.

Però queste esperienze dimostrano ancora che le dosi troppo forti di sublimato invece di conferire all'organismo un aumento della resistenza organica, agiscono come veleni sommandosi a quelli artificialmente iniettati; tantochè le dosi di un mmgr. di sublimato per kg. di animale affrettano la morte dell'animale in esperimento, mentre dosi che possano paragonarsi a $^1/_{50}$ di mmgr. per kg. di animale, ripetute tre volte al giorno esplicano la loro benefica azione.

E questo è un punto molto importante nella terapia endovenosa: quello cioè di praticare iniezioni di sublimato con dosi terapeutiche, che nell'uomo furono esattamente dosate dal Baccelli, il quale propose nelle infezioni di iniettare da uno a quattro mmgr. negli uomini di costituzione normale e del peso medio di 75 kg.; dosi che anche negli animali trovammo proporzionali, poichè iniettando tre volte al giorno $^1/_{50}$ di mmgr. per kg. di animale si raggiungeva una dose uguale all'incirca a quella medesima usata nell'uomo, cioè di 5 mmgr.

Inoltre si deve considerare che soluzioni troppo concentrate di sublimato portano una irritazione dell'endotelio vasale, fenomeni di flebite e di trombosi venosa, come potemmo riscontrare anche noi nelle nostre esperienze; mentre soluzioni di sublimato molto diluite (1 : 10000 — 1 : 20000) in soluzione fisiologica non portano alcun fatto irritativo nelle vene iniettate. È quindi consigliabile nella clinica generale di usare soluzioni di sublimato diluite nelle proporzioni sopra dette ad evitare i tanto temuti accidenti locali.

Riteniamo ormai che il laboratorio ha potuto confermare sperimentalmente

ciò che la clinica aveva già accettato sulla efficacia del metodo Baccelli nelle infezioni; soltanto noi riteniamo che le dosi minime di sublimato, iniettate a scopo terapeutico non agiscano in virtù del potere battericida del sublimato, poichè le dosi necessarie per ottenere dei benefici effetti terapeutici, sono tanto minime ed entrano in una proporzione così diluita nel torrente circolatorio da poter essere certi che il sublimato corrosivo in quelle deboli proporzioni non possa avere alcun potere battericida.

Anzi abbiamo potuto osservare che quanto più si aumenta la dose del sublimato tanto più rapidamente avviene la morte dell'animale.

La dimostrazione dei casi di animali sottoposti alle iniezioni di tossine virulente e salvati colla vaccinazione da sublimato, o con la terapia praticata dopo l'intossicazione sperimentale, ci prova che il sublimato agisce come antitossico, e questo ci spiega come bastino le dosi minime per combattere le intossicazioni e le infezioni.

Sono già vari anni che io mi occupo di questo argomento, sul quale ho già pubblicato parecchie ricerche sperimentali, e fino allo scorso anno nella mia relazione sulla terapia endovenosa al Congresso di Roma dovetti confessare alla stregua dei fatti che il Laboratorio non era riuscito ancora a dimostrare il modo con cui agivano le iniezioni endovenose di sublimato, le quali, mentre nella Clinica davano così brillanti risultati, nel campo sperimentale non avevano dimostrato quella efficacia che i clinici avevano il diritto di aspettarsi.

E l'errore secondo me era poggiato sul fatto che si ricercava l'azione benefica delle iniezioni endovenose di sublimato nel potere battericida, che esse razionalmente dovevano avere; mentre le dosi terapeutiche non agiscono in virtù del potere battericida del sublimato, ma piuttosto in virtù di un potere antitossico che queste iniezioni esplicano nell'organismo.

L'aumento della resistenza organica ha una grande importanza nella prognosi delle infezioni, e noi abbiamo visto aumentare questo potere antitossico non solo salvando gli animali dalle dosi mortali di tossina tubercolare e diplococcica, ma anche dalle ricerche sul potere agglutinante dei varî sieri di animali trattati col metodo Baccelli; e l'aumento del potere agglutinante in questi animali dimostra in modo evidente la formazione di antitossine artificialmente prodotte colla terapia endovenosa.

Nella sifilide le iniezioni endovenose di sublimato agiscono quindi non soltanto in virtù dell'azione specifica del preparato mercuriale sull'infezione, ma ancora per la produzione delle antitossine e l'aumento di resistenza dell'organismo: quindi nella sifilide sono consigliabili le iniezioni endovenose non solo per ottenere la rapida diffusione nel torrente sanguigno del rimedio specifico contro l'infezione e mettere direttamente il rimedio a contatto della lesione anatomica sifilitica, ma ancora per aumentare la resistenza organica contro questa infezione.

E questa osservazione apre il campo a nuove ed importanti ricerche per i sifilografi, i quali potranno certamente dimostrare, come noi abbiamo sperimentalmente dimostrato con esperienze su animali, che in un organismo sifilitico le

iniezioni endovenose di sublimato sono da preferirsi a qualunque altro metodo terapeutico comunemente adoperato per la duplice azione specifica e antitossica che le iniezioni endovenose possono determinare.

Riassumendo quindi quanto abbiamo fin qui esposto sull'azione delle iniezioni endovenose di sublimato, possiamo venire alle seguenti conclusioni:

1. Le iniezioni endovenose di sublimato aumentano la resistenza organica degli animali assoggettati al trattamento.

2. Esse agiscono più in virtù del loro potere antitossico che del loro potere battericida.

3. Le iniezioni endovenose di sublimato determinano ed aumentano le proprietà agglutinanti del siero del sangue, e riescono a salvare gli animali dalle dosi mortali di tossine batteriche.

4. È possibile salvare gli animali dalle infezioni sperimentali da diplococco, da streptococco e dal bacillo del carbonchio, purchè il sublimato venga iniettato nelle vene a dosi minime (1/50 di mmgr. per kg. d'animale) e in soluzioni molto diluite.

5. Il trattamento endovenoso può esplicare le sue facoltà terapeutiche sia in forma di vaccinazione, assoggettando gli animali per un certo periodo di tempo alle iniezioni endovenose ripetute giornalmente di 1/10 di mmgr. prima della inoculazione della dose mortale di tossina o della infezione peritoneale di cultura virulenta di germi, sia trattando gli animali con dosi ancora minori di sublimato dopo aver loro inoculato la dose mortale di tossina o la cultura virulenta di germi.

Esperimenti con le iniezioni endovenose di sublimato.

TABELLA I.

Effetto delle iniezioni endovenose di sublimato sul potere agglutinante con il bacillo di EBERTH.

Data 1° salasso	Conigli	Potere agglutinante	Trattamento	Data 2° salasso	Potere agglutinante	*Osservazioni*
15 febbr.	Coniglio N. 1 - peso gm. 1620	0	Dal 15 al 25 febbraio iniezioni quotidiane endovenose di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	25 febbr.	1:10	Nelle diluizioni 1:20-1:40 si osserva una paralisi nei movimenti bacillari senza notare però un vero e proprio agglutinamento.
Id.	Id. » 2 - peso gm. 1620	0	Id.	Id.	1:10	
Id.	Id. » 3 - peso gm. 1800	0	Id.	Id.	1:10	
Id.	Id. » 4 - peso gm. 2000	0	Id.	Id.	1:10	
Id.	Id. » 5 - peso gm. 1950	0	Id.	Id.	1:10	
Id.	Id. » 6 - peso gm. 2500	0	Id.	Id.	1:10	

In queste esperienze furono praticate nei conigli 10 iniezioni quotidiane di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato corrosivo, e si è osservato che mentre il siero dei conigli prima del trattamento aveva potere agglutinante uguale a zero, dopo il trattamento si ebbe potere agglutinante 1:10 e paralisi nei movimenti dei bacilli nelle diluizioni dall' 1:20 all' 1:40.

TABELLA II.

Effetto delle iniezioni endovenose di sublimato sul potere agglutinante con le colture omogenee della tubercolosi.

Data 1° salasso	Conigli	Potere agglutinante	Trattamento	Data 2° salasso	Potere agglutinante
26 febbraio	Coniglio *A* - peso gm. 1500	0	Dal 26 febbr. al 9 marzo iniezioni endovenose quotidiane di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	10 marzo	1: 5
Id.	Id. *B* - peso gm. 2000	1: 5	Id.	Id.	1: 20
Id.	Id. *C* - peso gm. 1700	0	Id.	Id.	1: 10
Id.	Id. *D* - peso gm. 1400	0	Id.	Id.	1: 5
Id.	Id. *E* - peso gm. 2500	1: 15	Id.	Id.	1: 35
Id.	Id. *F* - peso gm. 2800	1: 15	Id.	Id.	1: 40

In queste esperienze furono praticate nei conigli 8-12 iniezioni endovenose quotidiane di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato e si è osservato che queste iniezioni determinano nel siero del coniglio il potere agglutinante quando esso non esisteva prima, e lo aumentano quando esso esisteva già in debole proporzione.

TABELLA III.

Potere antitossico delle iniezioni di sublimato rispetto alla proteina tubercolare.

Data 1° salasso	Conigli	Cavie controllo	Esito	Cavie iniettate con la dose tossica di proteina tubercolare e trattate con iniezioni sottocutanee di siero di 1 salasso	Esito	Trattamento	Data 2° salasso	Cavie iniettate con la dose mortale di proteina tubercolare e trattate con iniezioni sottocutanee di siero di 2° salasso ottenuto dopo la terapia endovenosa	Esito
26 febbraio	Coniglio *A* peso gm. 1500	Cavia peso gm. 250 Riceve gm. 2,50 Pt.	Morta dopo 2 giorni	Cavia peso gm. 300. Riceve gm. 3 Pt e gm. 3 siero *A*.	Morta dopo 2 giorni		10 marzo	Cavia peso gm. 270. Riceve gm. 2,70 Pt e gm. 2,70 siero *A'*	Morta dopo 8 giorni
Id.	Coniglio *B* peso gm. 2000	Cavia peso gm. 300. Riceve gm. 3 Pt.	Morta dopo 3 giorni	Cavia peso gm. 300. Riceve gm. 3 Pt e gm. 3 siero *B*.	Morta dopo 4 giorni		Id	Cavia peso gm. 320. Riceve gm. 3,20 Pt e gm. 3,20 siero *B'*	Vive
Id.	Coniglio *C* peso gm. 1700	Cavia peso gm. 270. Riceve gm. 2,70 Pt.	Morta dopo 3 giorni	Cavia peso gm. 250. Riceve gm. 2,50 Pt e gm. 2,50 siero *C*	Morta dopo 3 giorni	Dal 26 febbraio al 9 marzo tutti i conigli ricevono iniezioni endovenose quotidiane di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	Id.	Cavia peso gm. 300. Riceve gm. 3 Pt e gm. 3 siero *C'*	Vive
Id.	Coniglio *D* peso gm. 1400	Cavia peso gm. 350. Riceve gm. 3,50 Pt.	Morta dopo 2 giorni	Cavia peso gm. 320. Riceve gm. 3,20 Pt e gm. 3,20 siero *D*.	Morta dopo 3 giorni		Id.	Cavia peso gm. 350. Riceve gm. 3,50 Pt e gm. 3,50 siero *D'*	Morta dopo 6 giorni
Id.	Coniglio *E* peso gm. 2500	Cavia peso gm. 300. Riceve gm. 3 Pt.	Morta dopo 4 giorni	Cavia peso gm. 350. Riceve gm. 3,50 Pt e gm. 3,50 siero *E*	Morta dopo 6 giorni		Id.	Cavia peso gm. 320 Riceve gm. 3,20 Pt e gm. 3,20 siero *E'*	Vive
Id.	Coniglio *F* peso gm. 2800	Cavia peso gm. 340. Riceve gm. 3,40 Pt	Morta dopo 3 giorni	Cavia peso gm. 350. Riceve gm. 3,50 Pt e gm. 3,50 siero *F'*	Morta dopo 5 giorni		Id.	Cavia peso gm. 350. Riceve gm. 3,50 Pt e gm. 3,50 siero *F'*	Vive

In queste esperienze si è potuto constatare che le iniezioni endovenose di sublimato alla dose di $^1/_{10}$ di mmgr. ripetute giornalmente per 8-12 volte, determinano nel siero del sangue dei conigli un potere antitossico, che normalmente i conigli non hanno, contro i veleni della tubercolosi, tanto da potere salvare con questo siero le cavie dalla dose mortale di proteina tubercolare.

TABELLA IV.

Potere antitossico delle iniezioni di sublimato rispetto alla tossina diplococcica.

Preparazione della tossina. — Colla coltura virulenta di diplococco fu preparata una coltura in un litro di brodo Loeffler e fu lasciata in termostato per lo spazio di 8 giorni. Dopo questo tempo fu fatto un trapianto della coltura sviluppata in una provetta di brodo, la quale restò sterile; il che dimostrava che i diplococchi dopo essersi normalmente sviluppati erano morti. Allora si pose il litro di brodocoltura diplococcica in un cristallizzatore, e posto sotto la macchina pneumatica in presenza di un litro di acido solforico purissimo, dopo cinque giorni si potè avere la riduzione del liquido alla proporzione di $^1/_{10}$ cioè si ebbero circa 100 cmc. di brodocoltura concentrata. Si ripetè il trapianto in brodo di questo liquido, e la coltura così fatta rimase anche sterile. Si ebbe così una tossina preparata a freddo di diplococco, la quale iniettata in tre conigli del peso medio di 1700 grammi gli uccise tutti e tre nello spazio di 48 ore alla dose di tre, quattro, cinque cmc.

Vaccinazione dei conigli con iniezioni endovenose di sublimato contro le tossine diplococciche.

Conigli	Trattamento	Data iniezione tossina	Esito
Coniglio N. 1 peso gm. 1750	Dal 29 marzo al 7 aprile iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	12 aprile - Inoculazione sotto cute di 5 cmc. tossina diplococcica.	28 aprile. - Questo coniglio vive.
Coniglio N. 2 peso gm. 2000	Lo stesso trattamento.	Medesima inoculazione.	28 aprile. - Anche questo coniglio vive.
Conigli controllo			
Coniglio *A*, peso gm. 1750	Senza trattamento.	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di cmc. tossina.	13 aprile, ore 10. 30. - Questo coniglio è morto.
Coniglio *B*, peso gm. 1600	Id.	12 aprile. - Inoculazione sotto cute di 4 cmc. tossina.	14 aprile, ore 8. - Questo coniglio è morto.
Coniglio *C*, peso gm. 1800	Id.	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 3 cmc. tossina	14 aprile, ore 9. - Questo coniglio è morto.

TABELLA V.

Potere antitossico delle iniezioni di sublimato rispetto alla tossina diplococcica.

Conigli	Data della iniezione tossica	Trattamento	Esito
Coniglio N. 1 - peso gm. 1800	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 3 cmc. tossina diplococcica	Dal 12 al 17 aprile furono praticate iniezioni endovenose di $^1/_{30}$ di mmgr. di sublimato ripetute tre volte al giorno.	28 aprile - Questo coniglio vive.
Id. » 2 - id. 1750	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 4 cmc. tossina.	Id.	Id.
Id. » 3 - id. 2000	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 5 cmc. tossina.	Id.	Id.
Controlli			
Coniglio *A* - peso gm. 1720	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 2 ½ cmc. tossina.	Nessun trattamento.	15 aprile, ore 14 - Questo coniglio è morto.
Id. *B* - id. 1600	12 aprile, ore 10 - Ineculazione sotto cute di 4 cmc. tossina.	Id.	14 aprile, ore 8 - Questo coniglio è morto.
Id. *C* - id. 1800	12 aprile, ore 10 - Inoculazione sotto cute di 3 cmc. tossina.	Id.	14 aprile, ore 9 - Questo coniglio è morto.

Questo gruppo di esperienze (Tabelle IV e V) dimostra che è possibile vaccinare i conigli con le iniezioni endovenose di sublimato contro dosi doppie della mortale di tossina diplococcica, e che gli animali avvelenati con dosi superiori alla mortale di questa tossina, vengono salvati trattandoli con iniezioni endovenose di sublimato, praticate prima dell' intossicazione sicuramente mortale, o subito dopo l'iniezione della dose mortale di tossina.

TABELLA VI.

Esperienze sulla vaccinazione degli animali con le iniezioni endovenose di sublimato contro l' infezione diplococcica.

Conigli	Trattamento	Data iniezione diplococco	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1550	Dal 18 al 28 marzo iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	30 marzo, ore 16. – Inoculazione nel peritoneo di 1 cmc. di coltura virulenta diplococcica.	20 aprile – Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 1700	Id.	Id.	3 aprile – Questo coniglio è morto.
Id. » 3, id. 1900	Id.	Id.	20 aprile – Vive.
Id. » 4, id. 2000	Id.	Id.	Id.
Id. » 5, id. 1950	Id.	Id.	Id.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1800	Nessun trattamento .	30 marzo, ore 16. – Inoculazione nel peritoneo di 1 cmc. di coltura diplococcica.	1 aprile, ore 10 – Questo coniglio è morto.
Id. *B*, id. 1600	Id.	Id.	1 aprile, ore 15 – Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che vaccinando i conigli con iniezioni giornaliere di sublimato si aumenta la resistenza degli animali all'infezione in modo che essi possono sopravvivere alle iniezioni sicuramente mortali di culture virulente di diplococco.

TABELLA VII.

Esperienze sulla vaccinazione degli animali con le iniezioni endovenose di sublimato contro l' infezione streptococcica.

Conigli	Trattamento	Data iniezione streptococco	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1600	Dal 18 al 28 marzo iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.	2 aprile, ore 11. Inoculazione nel peritoneo di 2 cmc. coltura streptococcica.	20 aprile. Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 1800	Id.	Id.	Id.
Id. » 3, id. 2000	Id.	Id.	Id.
Id. » 4, id. 1900	Id.	Id.	Id.
Id. » 5, id. 1650	Id.	Id.	Id.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1700	Nessun trattamento.	2 aprile, ore 11. Inoculazione nel peritoneo di 2 cmc. coltura streptococcica.	3 aprile, ore 12. Questo coniglio è morto.
Id. *B*, id. 1500	Id.	Id.	3 aprile, ore 10. Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che vaccinando i conigli con le iniezioni giornaliere di sublimato si aumenta la resistenza degli animali all' infezione in modo che essi sopravvivono sicuramente alle iniezioni mortali di cultura virulenta di streptococco.

TABELLA VIII.

Esperienze sulla vaccinazione degli animali con le iniezioni endovenose di sublimato contro l'infezione carbonchiosa.

Conigli	Trattamento	Data iniezione sangue di coniglio morto d'infezione carbonchiosa	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1900	Dal 20 al 30 aprile iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mgmr. di sublimato.	4 maggio, ore 17. Iniezione sotto cute di $^1/_2$ cmc. sangue.	15 maggio. Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 1850	Id.	Id.	15 maggio. Questo coniglio vive.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1650	Nessun trattamento.	4 maggio, ore 17. Iniezione sotto cute di $^1/_2$ cmc. sangue.	6 maggio, ore 15. Questo coniglio è morto.
Id. *B*, id. 1720	Id.	Id.	10 maggio, ore 10. Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che vaccinando i conigli con le iniezioni giornaliere si aumenta la resistenza degli animali all'infezione in modo che essi sopravvivono all'inoculazione di sangue carbonchioso.

TABELLA IX.

Azione curativa delle iniezioni endovenose di sublimato nelle infezioni diplococciche.

Conigli	Data iniezione della coltura diplococcica	Trattamento	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1900	4 aprile, ore 10. Iniezione nel peritoneo di 2 cmc. coltura diplococcica.	Dal 4 al 9 aprile iniezioni endovenose di $^1/_{30}$ di mmgr. di sublimato ripetute tre volte al giorno.	20 aprile. Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 1700	Id.	Id.	Id.
Id. » 3, id. 1650	Id.	Id.	9 aprile, ore 10 $^1/_2$. Questo coniglio è morto.
Id. » 4, id. 2000	Id.	Id.	20 aprile. Questo coniglio vive.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1600	4 aprile, ore 10. Iniezione nel periteneo di 2 c. c. coltura diplococcica.	Nessun trattamento.	6 aprile, ore 8. Questo coniglio è morto.
Id. *B*, id. 1700	Id.	Id.	6 aprile, ore 11. Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che nelle infezioni sperimentali da diplococco le iniezioni endovenose di sublimato a dosi minime e refratte possono salvare gli animali infettati sperimentalmente.

TABELLA X.

Azione curativa delle iniezioni endovenose di sublimato nelle infezioni streptococciche.

Conigli	Data iniezione coltura streptococcica	Trattamento	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1850	5 aprile, ore 11. Iniezione nel peritoneo di 2 cmc. coltura streptococcica.	Dal 5 al 10 aprile iniezioni endovenose di $^1/_{30}$ di mmg. di sublimato ripetute tre volte al giorno.	20 aprile. Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 1700	Id.	Id.	Id.
Id. » 3, id. 1750	Id.	Id.	Id.
Id. » 4, id. 2100	Id.	Id.	Id.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1550	5 aprile, ore 11. Iniezione nel peritoneo di 2 cmc. coltura streptococcica.	Nessun trattamento.	7 aprile, ore 16. Questo coniglio è morto.
Id. *B*, id. 1800	Id.	Id.	8 aprile, ore 10. Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che nelle infezioni sperimentali da streptococco le iniezioni endovenose a dosi minime e refratte salvarono costantemente gli animali.

TABELLA XI.

Azione curativa delle iniezioni endovenose di sublimato nell'infezione carbonchiosa.

Conigli	Data iniezione sangue di coniglio morto d'infezione carbonchiosa	Trattamento	Esito
Coniglio N. 1, peso gm. 1850	4 maggio, ore 17. Iniezione sotto cute di $^1/_2$ cmc. sangue.	Dal 4 al 9 maggio iniezioni endovenose di $^1/_{30}$ di mmg. di sublimato ripetute tre volte al giorno.	10 maggio, ore 9. Questo coniglio vive.
Id. » 2, id. 2150	Id.	Id.	15 maggio. Questo coniglio vive.
Controlli.			
Coniglio *A*, peso gm. 1750	4 maggio, ore 17. Iniezione sotto cute di $^1/_2$ cmc. sangue.	Nessun trattamento.	6 maggio. Questo coniglio è morto nella notte dal 5 al 6.
Id. *B*, id. 1900	Id.	Id.	7 maggio, ore 8. Questo coniglio è morto.

Queste esperienze dimostrano che nelle infezioni sperimentali da carbonchio le iniezioni endovenose di sublimato a dosi minime e refratte possono salvare gli animali.

II.

Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Siena
diretto dal prof. A. Sclavo

Sulla varia efficacia dei sieri terapeutici a seconda del punto di penetrazione dei corrispondenti germi infettivi.

Ricerche sperimentali del prof. dott. AGENORE ZERI.

Il campo più glorioso e più fecondo di felici conquiste, in cui nell'ultimo quarto di secolo si sono esercitati i cultori delle scienze mediche, è, senza dubbio, quello che si riferisce al complesso problema dell'immunità. Allorchè dopo il vigoroso impulso dato dal genio di Pasteur e dai suoi collaboratori si giunse man mano, traverso mille difficoltà, a conferire negli animali da esperimento un'immunità attiva, valendosi di svariati accorgimenti, parve che la medicina pratica s'avviasse per una via piena di fortunati e brillanti risultati. E sempre più l'animo s'aprì alla speranza dopo le ricerche di Behring e Kitasato, che completando e sviluppando i primi tentativi di Reynaud, Richet, Hericourt, Babes e Lippe dimostrarono luminosamente che il siero di animali, vaccinati contro una data infezione, acquista proprietà immunizzanti che possono essere trasmesse ad animali nuovi, anche eterogenei, quando questo venga ad essi iniettato.

Si iniziava così la via promettente della sieroterapia e le ricerche di laboratorio pareva dovessero fornire al clinico un'arma potente nel debellare le più temute infezioni e dal campo della più pura speculazione e dell'esperimento di laboratorio si passava al letto del malato con liete e fondate speranze. Ed i primi risultati, rispetto all'infezione difterica, furono corrispondenti all'aspettativa. Una prima vittoria, sebbene da principio ostacolata da dubbi e da incertezze, si era vinta; tutto era da sperare per la cura di altre infezioni, valendosi cioè del medesimo principio della virtù curativa dei sieri di animali immunizzati. Per molte malattie infettive si prepararono infatti sieri terapeutici, che però al cimento della pratica non sempre resisterono ed apparvero nell'uomo infermo spesso destituiti di quelle

virtù medicatrici che negli animali da esperimento risultavano in modo solenne.

Due sieri in particolar modo furono accolti con vivo interesse dei medici curanti: il siero antipneumonico Pane, che sebbene pareva dovesse morire soffocato dagli attacchi di molta parte della stampa medica, ha fatto tuttavia in alcune cliniche le buone prove, avutesi nei laboratori; ed il siero anticarbonchioso Sclavo, il quale, mercè un lavoro indefesso dell'autore, pare s'imponga tanto nella medicina umana, quanto in quella veterinaria.

Scopo del mio studio fu quello di esporre questi due sieri ad un nuovo cimento negli animali per vedere se, variando una o più condizioni della ricerca solita a farsi per la dimostrazione dell'efficacia curativa di detti sieri, si mantenesse con eguale intensità e con persistente costanza il potere curativo di essi. E più precisamente voleva rilevare se rimanesse immutato o se variasse, e in qual modo, l'azione di un siero, immunizzante l'organismo passivamente, qualora nella prova sperimentale fosse inoculato il virus non più per una delle vie di penetrazione più comunemente in uso nelle ricerche batteriologiche, quale è la cute, ma tentando invece l'innesto dei germi nella camera all'anteriore dell'occhio.

Ad una ricerca di tal genere mi inducevano specialmente le recenti investigazioni di Manfredi e Viola, (1) per le quali fu affermato che effettuandosi l'inoculazione di un virus (carbonchioso, tifoso, ecc.) nella camera anteriore dell'occhio in conigli e cavie, dagli autori riguardata come una grande lacuna linfatica, si hanno dosi le quali sono incapaci di produrre l'infezione di tutti gli animali, mentre che inoculate sotto cute uccidono senza fallo detti animali. Per tal fatto e per altre osservazioni, Manfredi conchiude che le vie linfatiche sono dotate di fronte ai virus di un potere di resistenza molto superiore a quello di tutte le altre parti dell'organismo e quindi debbono concorrere alla protezione e difesa di questo in grado notevolmente alto

In base a questi importanti risultati era fondata la speranza di poter elevare subito e di molto la dose mortale minima di virus per la camera anteriore, valendosi contemporaneamente di piccolissime dosi di un siero immunizzante specifico.

E non era improbabile con tale inoculazione di virus nell'occhio e di siero nelle vene, che congiungendosi il prodotto della immunizzazione attiva con quello della passiva, si ottenesse nell'animale da esperimento una immunizzazione più intensa e più duratura.

---

(1) L. Manfredi e P. Viola. *Influenza dei gangli linfatici nella produzione della immunità verso le malattie infettive.* Annali d'igiene sperimentale, Vol. VII (nuova Serie), pag. 456.

La tecnica di cui mi sono valso presso a poco è identica a quella che si usa nei laboratori per le inoculazioni nella camera anteriore. Legato l'animale (nel mio studio ho adoperato unicamente conigli) sul tavolo di operazione, se ne fissa la testa saldamente con l'apparecchio di Verdin in modo però che essa sia disposta obliquamente e quindi con l'occhio rivolto in alto. Si pratica una generosa e ripetuta lavanda del sacco congiuntivale con acqua bollita, poi poggiando sul bordo dell'orbita il manico di un bisturì si lussa il bulbo oculare che rimane allora in una posizione stabile, senza che possa essere spostato dall'animale.

Sicuro dell'immobilizzazione del globo si punge la cornea piuttosto alla periferia con un ago-cannula sottilissimo, previamente sterilizzato e tenuto nell'infiggere la cornea in modo da evitare la puntura ed ogni altro maltrattamento dell'iride.

Prontamente fuoriesce a gocce l'umore acqueo ed atteso qualche istante, adattata con molta cautela la siringa all'ago, s'inietta il liquido contenente i germi.

Nel movimento dell'estrazione dell'ago, per quanto questa si faccia lentamente, e con ogni cautela e con somma delicatezza, non si riesce ad evitare un rigurgito del liquido di coltura, inoculato nella camera anteriore, liquido che va a diffondersi sulla superficie corneale e nei fornici congiuntivali, ciò che richiede di nuovo un abbondante e ripetuto lavaggio con acqua sterilizzata. Il materiale di innesto era costituito da emulsioni in brodo di patina di culture su agar di bacillo del carbonchio e di pneumococco. Tali emulsioni venivano sempre finamente divise facendole passare più volte attraverso ad un sottile ago-cannula di una siringa.

I. — *Inoculazioni di virus carbonchioso nella camera anteriore dell'occhio e sotto la cute.*

Come base fondamentale delle mie ricerche era naturale che si dovesse innanzi tutto tentare di stabilire nei conigli, su cui esperimentava, la dose mortale minima di materiale carbonchioso per la camera anteriore dell'occhio, ma ben presto nelle prove preliminari d'orientamento dovetti convincermi che i dati da me trovati non avrebbero avuto valore alcuno. In primo luogo a togliere ogni peso al risultato di questa ricerca stava il il fatto dell'inevitabile rigurgito del liquido inoculato quando si estrae l'ago, rigurgito che rende impossibile l'esatta determinazione della quantità di liquido culturale iniettato. Rifiettendo poi alla enorme differenza individuale dei conigli di fronte all'infezione carbonchiosa, e considerando che la virulenza del germe oscilla grandemente da coltura a coltura ritenni difficile e

impossibile a potersi determinare la dose mortale minima per le inoculazioni nella camera anteriore dell'occhio.

Almeno tale determinazione della dose mortale minima si sarebbe dovuta fare volta per volta per ciascun gruppo d'esperimenti, ciò che rendeva questi non più possibili, coll'andar del tempo potendosi attenuare il virus, lavorando con germi a virulenza così mutevole quali quelli del carbonchio e i diplococchi.

La mancanza di tale dato di fatto mi faceva però rinunciare ad una parte del mio programma di ricerche. Non si poteva più tentare di salvare un coniglio iniettato per l'occhio con dose di virus poco superiore a quella minima letale, valendosi in pari tempo di dosi di siero piccole, quali non avrebbero salvato un coniglio infettato, a tutte altre condizioni pari, per la via della pelle.

Rimaneva tuttavia sempre lo studio dell'efficacia di un siero immunizzante, qualora, nell'infezione sperimentale, il punto d'ingresso dei germi fosse dato dalla camera anteriore dell'occhio.

Nella serie di esperienze, intraprese come preludio delle ricerche propostemi, volli dapprima stabilire per mio conto un confronto fra il destino di conigli inoculati di carbonchio sotto la cute e quello di altri innestati per la camera anteriore.

A dire il vero tale confronto lo estesi in seguito su largo numero di animali, allorchè nei primi tentativi d'impraticamento ad eseguire inoculazioni nella camera anteriore dell'occhio m'avvidi che anche usando dosi piccole di virus i risultati eran ben differenti da quelli che prevedeva.

Riporto nelle seguenti tabelle i risultati ottenuti coll'inoculazione comparativa nell'occhio e sotto cute di materiale infettante in quantità gradatamente sempre più piccola. Nel 1° gruppo d'esperienze (tabella I) di questa serie mi valsi di una cultura di carbonchio su agar, di 24 ore, discretamente sviluppata e già sporificata. La patina di questa cultura veniva diluita con cmc. 10 di brodo e se ne preparava una fine emulsione.

Nel 2° gruppo (tabella II) mi serviva di una patina di cultura della medesima età e presso a poco del medesimo sviluppo, sospesa in cmc. 20; nel 3° gruppo (tabelle III e IV) di una patina nelle condizioni precedenti sospesa in cmc. 30.

TABELLA I.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato	Luogo dell'innesto	Esito	Osservazioni
1	1350	$^1/_{10}$ cmc. emulsione suddetta	Camera anteriore occhio	Morte dopo 24 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
2	1200	»	»	» 30 »	»
3	1150	»	»	» 16 »	»
4	1000	»	»	» 18 »	»
5	1500	»	»	» 24 »	»
6	1300	»	»	» 20 »	»
7	950	»	»	» 22 »	»
8	1450	»	»	» 30 »	»
9	1350	»	»	» 38 »	»
10	1000	»	»	» 44 »	»
11	950	»	»	» 40 »	»
12	1100	»	»	» 26 »	»
13	1200	»	»	» 20 »	»
14	1150	»	»	» 28 »	»

TABELLA II.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato	Luogo dell'innesto	Esito	Osservazioni
15	1150	$^1/_{10}$ cmc. emulsione suddetta	Camera anteriore occhio	Morte dopo 18 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnos; anatomica e batteriologica.
16	1100	»	»	» 17 »	»
17	1000	»	»	» 22 »	»
18	1300	»	»	» 26 »	»
19	1150	»	»	» 18 »	»
20	1100	»	»	» 24 »	»
21	1400	»	»	» 24 »	»
22	1400	»	Sotto cute	» 18 »	»
23	1200	»	»	» 20 »	»
24	1100	»	»	» 32 »	»
25	1000	»	»	» 36 »	»
26	1000	»	»	» 22 »	»
27	1250	»	»	» 38 »	»
28	1350	»	»	» 45 »	»

TABELLA III.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato	Luogo dell' innesto	Esito	Osservazioni
29	1350	$^1/_{10}$ cmc. emulsione suddetta	Camera anteriore occhio	Morte dopo 28 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
30	1200	»	»	» 24 »	»
31	1400	»	»	» 28 »	»
32	1100	»	»	» 36 »	»
33	1200	»	»	» 40 »	»
34	1250	»	»	» 23 »	»
35	1050	»	»	» 32 »	»
36	1350	»	Sotto cute	» 22 »	»
37	1050	»	»	» 38 »	»
38	1000	»	»	» 48 »	»
39	1250	»	»	» 40 »	»
40	1100	»	»	» 22 »	»
41	1200	»	»	» 28 »	»
42	1400	»	»	» 48 »	»

TABELLA IV.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato	Luogo dell'inoculazione	Esito	*Osservazioni*
43	1300	$^1/_{20}$ cmc. emulsione suddetta	Camera anteriore occhio	Morte dopo 30 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
44	1300	»	»	» 28 »	»
45	1350	»	»	» 36 »	»
46	1100	»	»	» 48 »	»
47	1200	»	»	» 48 »	»
48	1000	»	»	» 30 »	»
49	1150	»	»	» 36 »	»
50	1000	»	Sotto cute	» 40 »	»
51	1300	»	»	» 60 »	»
52	1450	»	»	» 58 »	»
53	1100	»	»	» 36 »	»
54	1250	»	»	» 40 »	»
55	1050	»	»	» 72 »	»
56	1200	»	»	» 68 »	»

I risultati delle esperienze surriferite sono evidenti e dimostrano chiaramente come il virus carbonchioso, in data quantità, introdotto nell'organismo del coniglio per la camera anteriore dell'occhio produce la morte dell'animale più rapidamente che non quando sia innestato sotto la cute.

Reputo superfluo riferire qui e nelle esperienze seguenti i protocolli delle osservazioni praticate sugli animali in vita dopo l'inoculazione e quelli dei reperti delle autopsie. Nè riporto i risultati delle indagini batterioscopiche e culturali eseguite sul sangue del cuore del coniglio e di quelle eseguite sul contenuto dell'occhio inoculato, dopo la morte dell'animale, ricerche praticate allo scopo di stabilire esattamente la diagnosi batteriologica.

Interessante era il reperto che si aveva nell'occhio dopo l'innesto nella camera anteriore. La congiuntiva palpebrale e bulbare rimaneva inalterata, anzi in due casi in cui già prima dell'innesto si aveva iperemia congiuntivale questa non si accentuò nei primi giorni dopo l'inoculazione. Sulla cornea nel sito d'infissione dell'ago appariva un piccolo punto biancastro senza tendenza ad estendersi e solo raramente si aveva opacamento della cornea in leggero grado. Specialmente nei conigli che vissero più a lungo dopo la infezione si notava formazione di un essudato biancastro nella camera anteriore e precisamente in corrispondenza del foro pupillare, essudato che non tardava talora ad acquistare carattere purulento, producendo in tal modo cherato-ipopion.

* * *

Con i risultati ottenuti, contrari alle mie primitive previsioni, sempre più appariva la poca solidità della base di una parte delle ricerche, che mi era dapprima proposto di eseguire.

Come riuscire ad ottenere una più forte immunizzazione del coniglio, inoculandolo con siero nelle vene e virus carbonchioso nell'occhio quando l'ingresso dei germi per questa via, in dose modesta, non rendeva l'infezione meno grave?

Coll'appoggio infatti delle ricerche surriferite si può senza altro affermare che il virus carbonchioso introdotto nella camera anteriore dell'occhio riesce più virulento pel coniglio che non quando si ricorre all'inoculazione sottocutanea.

Nè tale conclusione può essere facilmente scossa dalla critica quando si consideri:

a) la costanza del risultato in un numero non piccolo di conigli sacrificati;

b) che gli animali ritenuti utilizzabili per i risultati rappresentano solo una parte tra gli inoculati, fra i quali si scartavano immediatamente quelli su cui poteva cader dubbio che l'inoculazione fosse riuscita a perfe-

zione o si temeva che per qualche brusca scossa dell'animale o per spostamento dell'occhio fosse stato ferito con la punta dell'ago l'iride o i tessuti circostanti.

Per salvaguardarsi da tale causa d'errore non si trascurava mai di osservare occuratamente con una lente d'ingrandimento, dopo l'innesto, lo stato dell'occhio del coniglio operato.

E non solo dai risultati ottenuti potevo trarre la conclusione suddetta, ma considerando l'immancabile rigurgito di liquido che avviene dalla camera anteriore quando si ritira l'ago, rigurgito che deve rendere minore il numero dei germi introdotti e tenendo conto della morte degli inoculati sotto cute, con fondamento si poteva dubitare che la camera anteriore dell'occhio, qualora accolga germi infettivi, non fornisca a questi un certo grado di attenuazione, nè che li avvii per organi ove si possano imbattere in processi distruttivi.

Se i miei risultati non collimavano con quelli di Manfredi si accordavano invece con ciò che Metchnikoff aveva osservato nei piccioni.

Egli vide (1) « *che se questi animali sopportano di regola l'inoculazione del virus carbonchioso ordinario introdotto sotto la pelle o nei muscoli, essi soccombono invece nel maggior numero dei casi in seguito all'introduzione dello stesso virus nella camera anteriore dell'occhio* ».

La gravità dell'infezione endoculare per il piccione risulta ancora della seguente affermazione di Metchnikoff: *Generalmente quando i piccioni hanno sopportato una prima inoculazione si mostrano assai più refrattari alle inoculazioni successive. Posso però riferire un'eccezione alla regola, quella di un piccione guarito dopo l'introduzione del virus carbonchioso sotto la pelle e che morì dopo una seconda inoculazione di un virus ordinario nella camera anteriore dell'occhio* ».

Un altro fatto è meritevole di essere qui ricordato, ed è che secondo Metchnikoff l'umor acqueo del piccione, pur notevolmente refrattario al carbonchio, costituisce un buon sustrato nutrizio per il germe di questa infezione, mentre Nuttall (2) dimostrò che nei conigli, ancor più sensibili del piccione al carbonchio, l'umor acqueo ha potere di uccidere in breve tempo un certo numero di germi carbonchiosi.

Forse la differenza nei risultati ottenuti da me e Manfredi poteva dipendere dal ciò che io avessi fatto uso di una quantità troppo grande di cultura, superiore di molto alle risorse del potere battericida dell'umor acqueo dei conigli ed è perciò che mi proposi di proseguire gli esperimenti variandone al-

(1) METCHNIKOFF. *Études sur l'immunité* (2e mémoire). Annales de l'Institut Pasteur, 1890, pag. 65.

(2) NUTTALL. *Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers.* Zeitschrift für Hygiene, vol. IV, pag. 353.

cune condizioni. Così, allo scopo di iniettare nella camera anteriore dell'occhio una dose minima di materiale infettante, ideai di valermi di un coltellino di Gräfe con cui trapassavo la cornea dopo averlo bagnato nella consueta emulsione in brodo di patina di coltura su agar di carbonchio.

Era probabile l'aspettarsi all'atto pratico che inoltrando il coltellino, su cui erano aderenti i germi, nella camera anteriore la pronta fuoriuscita dell'umore acqueo avrebbe trasportato via gran parte dei microrganismi e la quantità di quelli rimasti sarebbe stata limitatissima.

Prima di riferire i risultati ottenuti in due distinti gruppi di esperienze, per la loro completa comprensione debbo dire che nel primo gruppo (Tav. V) per le inoculazioni nell'occhio dei conigli bagnava il coltellino di Gräfe in una emulsione fatta con una patina di coltura di carbonchio di 24 ore, sporificata, della solita provenienza e mediocremente sviluppata, in 20 cmc. di brodo: per le inoculazioni sottocutanee nei conigli di confronto mi valeva della stessa emulsione, introdotta con una comune siringa.

Pel secondo gruppo (Tav. VI) l'emulsione usata era più ricca di germi, disciogliendo la patina della coltura di carbonchio su agar con soli 5 cmc. di brodo e tanto nelle inoculazioni nella camera anteriore, quanto in quelle sottocutanee mi serviva del coltellino di Gräfe.

TABELLA V.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato della patina sospesa in 120 cmc di brodo	Luogo d'innesto	Esito	Osservazioni
57	1000	Germi aderenti coltellino Gräfe	Camera anteriore occhio.	Vivo	—
58	1200	»	»	Morto dopo 72 ore	Diagnosi anatomica e batteriologica: setticemia carbonchiosa.
59	950	»	»	» 50 »	»
60	1300	»	»	» 58 »	»
61	1250	»	»	Vivo	—
62	1100	»	»	Vivo	—
63	900	»	»	Morto dopo 74 ore	Diagnosi anatomica e batteriologica: setticemia carbonchiosa.
64	1050	»	»	» 60 »	»
65	900	$^1/_{10}$ cmc. emulsione	Inoculazione sotto cute.	» 48 »	»
66	1200	»	»	» 20 »	»
67	1000	»	»	» 24 »	»
68	1000	»	»	» 36 »	»
69	1300	»	»	» 45 »	»
70	1450	»	»	» 44 »	»

TABELLA VI.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di materiale inoculato della patina di coltura sospesa in 5 cmc. di brodo	Luogo d'innesto	Esito	*Osservazioni*
71	900	Germi aderenti coltellino Gräfe	Camera anteriore occhio.	Morto dopo 40 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
72	1200	»	»	Vivo	Paralisi treno posteriore al 31° giorno di osservazione.
73	1150	»	»	»	—
74	1000	»	»	Morto dopo 74 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
75	1300	»	»	» 50 »	»
76	1250	»	»	Vivo	—
77	1100	»	»	Morto dopo 72 ore	Sett. carb.: diagnosi anat. e batt.
78	950	»	Sotto cute	Vivo	—
79	1050	»	»	Morto dopo 38 ore	Sett. carb.: diagnosi anat. e batt.
80	1300	»	»	» 48 »	»
81	1250	»	»	» 80 »	»
82	1000	»	»	Vivo	—
83	1450	»	»	»	—
84	1000	»	»	Morto dopo 82 ore	Sett. carb.: diagnosi anat. e batt.

Nel confronto tra inoculati nella camera anteriore dell'occhio mediante il coltellino di Gräfe ed inoculati per la via sottocutanea mediante il metodo consueto con un ago di siringa di Pravaz, data la grande differenza di quantità di germi innestati con l'uno e con l'altro metodo, può dirsi che nell'inoculazione della camera anteriore dell'occhio basta l'introduzione di pochissimi germi per produrre la morte dell'animale.

Comparando da ultimo il destino dei conigli inoculati nella camera anteriore e quelli sottocute, usando per ambedue gli innesti il coltellino di Gräfe, può affermarsi che ambedue le vie si equivalgono per gli effetti, rimanendo però sempre minore la quantità di germi che può essere inoltrata per la via dell'occhio.

*
* *

Trovatomi per tal modo di fronte a fatti che mi dimostravano sempre più per il coniglio la gravità dell'introduzione dei germi del carbonchio nell'occhio, cercai di metter questa maggiormente in evidenza con altre prove. Tentai a tale scopo le inoculazioni comparative fra la via dell'occhio e quella della cute in animali già parzialmente immunizzati che esistevano nel laboratorio.

Trassi partito di alcuni conigli messi a mia disposizione dal professor Sclavo e che avevano servito per la determinazione del valore del siero anticarbonchioso. Settimane prima avevano ricevuto nelle vene 5 cmc. di siero specifico e 1/2 cmc. di cultura di carbonchio in brodo virulentissima. Trascorsi 26 giorni questi conigli erano poi stati inoculati con il doppio della dose primitiva di cultura di carbonchio ed avevano resistito a questa seconda inoculazione.

A dire il vero i conigli non si presentavano tutti in condizioni rigorosamente uguali. Infatti, sebbene essi fossero stati immunizzati nel medesimo periodo di tempo e col medesimo siero e coll'identico virus fosse stata provata l'immunizzazione, non si poteva tuttavia decidere qual grado di resistenza al virus carbonchioso avesse acquistato ciascuno, grado di resistenza che poteva essere variabile da coniglio a coniglio o essere perduto in un tempo più o meno breve. Condizione questa, non fissa e costante per tutti, da tenere in conto nel confronto del destino fra inoculati nell'occhio e inoculati sottocute.

Ecco i risultati ottenuti nell'esperimento riassunto nelle due seguenti tavole VII e VIII.

L'emulsione di germi carbonchiosi era preparata nelle medesime condizioni delle precedenti, solo variava, nei 2 gruppi di esperimento eseguiti, la diluzione nel brodo della patina della coltura.

TABELLA VII.

Num. d'ordine	Peso del coniglio gm.	Data della immunizzazione	Data della ultima inoculazione di virus	Quantità di materiale inoculato (patina in 20 cmc. di brodo)	Punto della inoculazione	Esito
85	1400	1 - 6 - 1902	10 - 8 - 1902	$^1/_{20}$ cmc.	Camera anteriore occhio	Vivo
86	1100	»	»	»	»	»
87	1000	»	»	»	»	Morto dopo 5 giorni per settic. carb.: diagnosi anatom. e batteriol.
88	1150	»	»	»	»	Morto dopo 8 giorni per settic. carb.: diagnosi anatom. e batteriol.
89	1300	»	»	»	Sottocute	Vivo
90	1250	»	»	»	»	»
91	1000	»	»	»	»	»
92	1150	»	»	»	»	»

NB. Due conigli di controllo inoculati sottocute con la medesima quantità e qualità di emulsione di germi del carbonchio muoiono di setticemia l'uno dopo ore 36, l'altro dopo ore 40.

TABELLA VIII.

Num. d'ordine	Peso del coniglio gm.	Data della immunizzazione	Data dell'ultima inoculazione di virus	Quantità del materiale inoculato (patina in 5 cmc. di brodo)	Punto d'innesto	Esito	*Osservazioni*
93	1000	31 - 5 - 1902	16 - 8 - 1902	$^1/_{10}$ cmc.	Camera anteriore occhio.	Morte dopo 32 ore	Setticemia carbonchiosa; diagnosi anatomica e batteriologica.
94	1300	»	»	»	»	Morte dopo 48 ore	»
95	1200	»	»	»	»	Morte dopo 40 ore	»
96	1150	»	»	»	»	Vivo	—
97	1300	»	»	»	Sottocute	»	—
98	1200	»	»	»	»	»	—
99	1050	»	»	»	»	»	—
100	1200	»	»	»	»	»	—

NB. Due conigli di controllo inoculati sottocute con la medesima quantità e qualità di emulsione di bacilli del carbonchio muoiono per setticemia l'uno dopo 24 ore, l'altro dopo 28 ore.

(*Continua*)

III.

Laboratorio di Micrografia e Batteriologia della Sanità Pubblica

diretto dal prof. B. GOSIO

Il valore immunizzante del siero antidifterico in rapporto ai suoi più comuni metodi di dosaggio

per il dott. ROMANO MAGGIORA, assistente.

Una delle condizioni indispensabili perchè l'uso del siero antidifterico riesca efficace, è che esso abbia un dato potere antitossico.

È noto come una Commissione inglese (*The Lancet*, 18 Juli 1896) abbia potuto dimostrare, che gli insuccessi della sieroterapia della difterite in Inghilterra fossero unicamente dovuti all'uso di sieri molto deboli.

Il Madsen (1) in Kopenaghen, dimostrò con un accurato lavoro, come in Danimarca si adoperassero su larga scala sieri appena trenta volte più attivi di quello normale.

Data quindi la necessità di usare sieri dotati di un alto potere immunizzante per ottenere buoni risultati nella cura dell'infezione difterica, si comprenderà facilmente come fosse della più grande importanza trovare metodi atti a farci conoscere con la maggior esattezza il valore antitossico di un siero antidifterico.

È bene riassumere qui brevemente i metodi usati per il dosaggio di un siero ed il modo come essi siano venuti man mano precisandosi.

Appena fatta la scoperta della antitossina specifica, il metodo per determinare il potere immunizzante di essa era il seguente:

Al siero contenente l'antitossina si aggiungeva la relativa tossina in quantità certamente mortale per l'animale cui si iniettava la miscela.

Se l'inoculazione di quest'ultima sottocute o nel peritoneo della cavia rimaneva senza alcun danno, si concludeva per la presenza di antitossina nel siero;

e quanto minore era la quantità di siero necessaria per distruggere l'effetto della tossina nell'animale, tanto maggiore era il valore immunizzante.

Ma questo metodo fu in seguito abbandonato per molte ragioni e specialmente per la difficoltà, che si aveva in quel tempo (1891), di ottenere delle tossine difteriche così forti da poter uccidere una cavia anche con piccole dosi.

Un'altra ragione bisogna ricercarla nel fatto che a Behring (2) parve, che il rapporto tra immunità acquisita ed il contenuto in antitossina del siero degli animali immunizzati, rappresentasse un principio più comodo per stabilire il valore di un siero. Si dimostrò cioè, che con l'aumento del grado di immunità di un animale immunizzato, ha luogo anche un aumento nel contenuto in antitossina del suo sangue. Ammesso quindi che questo rapporto fosse costante e che oscillasse entro limiti ben determinati, per stabilire il valore di un siero, bastava dall'aumento dell'immunità calcolare la quantità di antitossina contenuta nel sangue dell'animale

Ma anche questo metodo fu abbandonato dopo che il Behring e Wernicke (3) dimostrarono che non esiste un rapporto costante tra il grado di immunità acquisita ed il contenuto in antitossina dello stesso animale.

Dopo ciò non restava che abbandonare questo metodo indiretto e ritornare nuovamente al dosaggio diretto dell'antitossina.

Behring e Wernicke (4) e più tardi Behring e Boer (5) proposero un metodo fondato sul principio che l'antitossina difterica ha un'azione protettiva anche contro l'infezione prodotta dai bacilli viventi della difterite. Nel suo lavoro fatto insieme a Boer: *Werthbestimmung des Diphtherieheilserums* (6), il Behring afferma, che per un dosaggio esatto del valore di un siero sarebbero necessarie quattro serie di ricerche, e cioè stabilire:

1° Il valore immunizzante verso l'infezione.
2° Il valore curativo verso l'infezione.
3° Il valore immunizzante verso l'intossicazione.
4° Il valore curativo verso l'intossicazione.

Il Behring (7) del resto afferma che tra questi quattro valori esiste uno stabile rapporto, e tale che conoscendone uno con precisione si hanno dati sufficienti per stabilire anche gli altri tre.

Ecco pertanto il metodo seguito dai summenzionati autori per il dosaggio dell'antitossina di un siero, mediante il suo valore protettivo verso l'infezione da bacillo della difterite.

Gli AA. produssero l'infezione difterica nelle cavie, con una coltura in brodo di due giorni di B. difterico, di cui fu anche rintracciata la dose minima mortale per cavie non superiori a 500 gr. Ma poichè coll'uso di questa dose minima mortale il decorso della malattia era molto protratto, così gli AA. infettarono le cavie con un multiplo della dose minima mortale (di regola il decuplo) che uccideva sicuramente le cavie anche se grosse, in meno di tre giorni.

Una cavia fu inoculata al lato destro con cmc. 0,1 di siero (1:5000); una seconda con cmc. 0,01 (1:31 000); una terza con cmc. 0,0002 (1:1 500 000); dopo

quattro ore a ciascuna cavia fu inoculato al lato sinistro il decuplo della dose minima mortale di coltura difterica. Con questa stessa dose furono pure inoculate due cavie di controllo.

È bene altresì qui tener conto del metodo seguito dagli AA. per stabilire il valore immunizzante di un siero verso l'intossicazione.

Per la produzione dell'intossicazione gli AA. usufruirono di un veleno difterico che proveniva da una coltura in brodo di B. della difterite.

Dopo aver stabilito che cmc. 0,05 di questa tossina costituivano una dose mortale per la maggior parte delle cavie, scelsero per il dosaggio del siero un multiplo di questa dose e ne presero cmc. 0,8.

Con tale quantità di tossina inocularono quattro cavie sotto cute e nella parte sinistra del petto: due, la più grossa e la più piccola, furono tenute per controllo e le altre due furono inoculate con siero dopo poche ore al lato destro del petto: una ebbe 3 cmc. di siero (1:175), l'altra 1 cmc. (1:425). Entrambe queste cavie furono salvate.

Seguendo questo metodo, fu anche introdotto il concetto di *siero antidifterico normale*, il quale fu definito come quello che aveva una sicura azione protettiva, se inoculato sotto cute alle cavie nella proporzione di 1:5000 del peso del corpo, dopo che allo stesso animale era già stato inoculato il decuplo della dose minima mortale di una coltura viva di difterite in brodo di due giorni.

Gli autori poi fecero una numerosa serie di esperienze, per definire il valore di questo siero normale, prendendo come punto di partenza per le ricerche le cavie avvelenate con difterite.

Ed era sopratutto necessario stabilire la dose di veleno da scegliere, il modo di applicazione di questa e se, come reazione definitiva, si dovesse ritenere la protezione da ogni reazione velenosa generale e locale, oppure soltanto l'effetto di salvare la vita dell'animale. Per quanto riguarda il primo punto fu scelto il decuplo della dose minima sicuramente mortale del veleno difterico. Per le altre questioni si cercò di mettersi nelle medesime condizioni di un uomo sottoposto al trattamento con l'antitossina: non fu quindi adoperato il metodo della miscela; ma si inoculò il veleno e l'antitossina in diversi punti del corpo dell'animale. Come reazione definitiva si scelse l'effetto di salvare l'animale dalla morte. E qui è bene aggiungere che il risultato delle numerosissime ricerche comparative stabilite dal Behring sul potere antitossico e protettivo verso l'infezione prodotta dall'inoculazione di bacilli vivi della difterite, si può riassumere in questo che per produrre la guarigione di una cavia avvelenata con una dose 10 volte maggiore della dose minima sicuramente mortale di veleno, è necessaria una quantità di antitossina 50 volte maggiore di quella che si richiede per ottenere lo stesso effetto in una cavia infettata con una quantità 10 volte maggiore della dose minima mortale di coltura vivente.

E queste furono poi le ragioni per le quali Behring abbandonò il suo vecchio metodo ed accettò quello modificato da Ehrlich.

In un lavoro pubblicato in collaborazione col Wassermann ed il Kossel, l'Ehrlich (8) ci dà un metodo per dosare il contenuto in antitossina di un siero,

che è fondato sul principio stabilito da Behring e Kitasato (9), che il veleno e l'antiveleno specifico mescolati in vitro fuori dell'organismo animale, si neutralizzano scambievolmente. Gli AA. anzi si sono convinti che la neutralizzazione ha luogo subito dopo fatta la miscela e tale neutralizzazione avviene secondo le leggi semplici delle proporzioni.

La differenza di questo metodo da quelli sino allora in uso, consiste in ciò, che prima la tossina veniva inoculata separatamente dall'antitossina, sicchè le due sostanze si combinavano soltanto dentro il corpo dell'animale. Quindi, la durata del tempo in cui ciò avveniva, dipendeva specialmente dai rapporti individuali di assorbimento e perciò i risultati non erano abbastanza sicuri. Invece col nuovo metodo mescolando le due sostanze in vitro ed inoculando in seguito la miscela, si evita tale inconveniente.

Ecco come l'Ehrlich (10) descrive questo primo metodo.

Si prepara una tossina testo conservata da lungo tempo e provata per la sua costanza. Di questa tossina si prende il decuplo della dose minima mortale per le cavie di 250-300 gr. e si mescola con varie quantità di siero di cui si vuol conoscere il contenuto in antitossina. Queste miscele sono riportate quindi al volume di 4 cmc., mediante l'aggiunta di soluzione fisiologica di cloruro sodico ed inoculate nelle cavie del peso di 250-300 grammi.

È bene tenere presente che, in questo primo metodo di Ehrlich, si considera come reazione finale la presenza o l'assenza di reazione locale (edema).

D'accordo con Behring, l'Ehrlich (11) ha stabilito il valore dell'antitossina normale semplice, e cioè che un cmc. di siero normale possiede un'unità immunizzante se cmc. 0.1 di esso basta a neutralizzare il decuplo della dose minima mortale di una tossina difterica.

Partendo dal siero normale, si dice che un siero possiede 10, 100, ecc., U. I. a seconda che sono sufficienti cmc. 0.01, 0.001 di esso per neutralizzare il decuplo della dose minima mortale di tossina.

Questo metodo, che fu universalmente adottato in Germania ed in Italia, va sotto il nome di Behring-Ehrlich. In Francia invece si segue il così detto metodo di Roux (12), che dosa il contenuto in antitossina di un siero per mezzo del suo potere protettivo verso l'infezione difterica.

Il Roux come indice del dosaggio non prende il potere antitossico, ma il potere immunizzante, *le pouvoir préventif* di un siero. Egli inocula nella cavia l'antitossina e 12 ore dopo una coltura di B. della difterite, capace di uccidere la cavia in 30-36 ore. Se per esempio cmc. 0.01 di un siero protegge una cavia di 500 gr. da una dose di coltura di difterite capace di uccidere l'animale di controllo in 36-40 ore, il Roux dice che il siero possiede un potere preventivo di 1 : 50,000.

È noto che il Roux diede molta importanza nel dosaggio di un siero al valore curativo, che si ottiene inoculando prima all'animale una dose mortale di coltura vivente di difterite e dopo 6 ore l'antitossina. Se per esempio 0.05 cmc. di siero salvano una cavia di 500 gm. dalla morte, che certamente avrebbe pro-

dotta l'inoculazione di una dose di coltura di difterite, capace di uccidere il controllo in 30-40 ore, questo siero possiede un valore curativo di 1 : 10,000.

L'Ehrlich intanto continuava a lavorare per trovare un metodo più esatto e più comodo. Nel 1897 egli pubblicò il suo nuovo metodo di dosaggio, che rappresenta una modificazione di quello Ehrlich-Behring o per lo meno è fondato sullo stesso principio, poichè prende come indice per il dosaggio di un siero, il potere che esso ha di neutralizzare in vitro la tossina difterica. Con questo metodo l'Ehrlich (13) ha ridotta l'unità immunizzante ad un valore ben determinato, costante e tale da molti anni vien conservata nel Laboratorio di controllo tedesco a Francoforte. Esporrò brevemente questo metodo come si desume dal lavoro dell'Ehrlich e come il dott. Iatta ha potuto apprendere direttamente dal prof. Ehrlich, lavorando nell'Istituto di Francoforte sul controllo del siero antidifterico.

Il valore dell'U. I. è dato dal siero campione (*Standardserum*), che è un siero secco preparato nella fabbrica di Höchst, secondo le indicazioni di Behring, esattamente dosato e mantenuto costante in speciali apparecchi, *Vacuumapparate di Ehrlich*, lungi dall'azione dell'idratazione, dell'ossidazione e della luce alla temperatura di 10°-12° C. Al momento di essere usato questo siero viene sciolto in una miscela di cloruro sodico e glicerina nella proporzione di 2/3 ad 1/2. Se per esempio il valore immunizzante di un grammo di siero secco è di 1800 U. I., sciogliendolo in 99 cmc. di miscela di cloruro sodico e glicerina, diluendo un centimetro cubo di questa soluzione in 17 cmc. di cloruro sodico, si avrà che ogni centimetro cubo di questa seconda diluizione contiene una U. I. Questa è appunto l'unità di misura di cui Ehrlich si serve per dosare una tossina-testo.

In una tossina egli ricerca due limiti Lo ed L +: vale a dire Lo rappresenta la dose di tossina esattamente neutralizzata da una U. I. ed L + la dose più piccola che mescolata ad una U. I. uccide le cavie di 250 grammi nel corso di 4 giorni.

L'Ehrlich come unità di misura prende L + e dosa la tossina al centesimo. Dire quindi che una tossina testo è 0. 35 significa che 0. 35 cmc. di essa rappresentano la quantità minima che non è neutralizzata da una U. I.

Assodato così il valore esatto di una tossina, il controllo di un siero riescirà molto agevole.

Esempio: supponiamo il caso di avere una tossina testo di cui L + è eguale a 0. 34. Se un siero ha 60, 100, 150, 250 U. I., vuol dire che 1/60, 1/100, 1/150, 1/250 di esso deve essere sufficiente per neutralizzare L + della tossina testo. Dovendosi però ridurre la miscela di tossina ed antitossina ai 4 cmc. di Behring, invece di 1/60, 1/100, 1/150, 1/250 si prenderà 4/240, 4/400, 4/600, 4/1000.

Ottenuta la diluzione del siero, si mescolano insieme l'antitossina e la tossina e s' inoculano sotto cute ad una cavia maschio di 250 gm. nella regione pettorale. Come reazione definitiva si prende la morte della cavia nei primi quattro giorni.

Questo nuovo metodo di Ehrlich è stato accettato dallo stesso Behring,

e, divenuto il metodo dell' Istituto di controllo della Germania, fu seguito da tutti i produttori di questo paese.

In Francia si segue ancora il metodo Roux: in Italia, come risulta dalle ispezioni eseguite per incarico della Direzione generale della Sanità pubblica, l' Istituto sieroterapico milanese si serve del nuovo metodo Ehrlich: ma gli altri Istituti (Torino, Pavia, Bologna, Napoli) seguono quello vecchio di Behring-Ehrlich, modificato solo nel senso, che alla reazione locale si è sostituito, come criterio di giudizio, la morte della cavia nei primi quattro giorni.

L' Istituto di controllo del Ministero dell' interno, dipendente dalla Direzione generale della Sanità pubblica, ha scelto per il dosaggio dei sieri il nuovo metodo di Ehrlich.

E qui dobbiamo dichiarare che nella scelta di questo metodo, l'Istituto di controllo è stato indotto dalla considerazione che non era logico attenersi al vecchio metodo Behring-Ehrlich, quando gli stessi fondatori lo avevano abbandonato e sostituito con un altro, che basato sul medesimo principio, era da essi ritenuto più esatto e più costante.

Ad ogni modo questo Istituto ha creduto di intraprendere alcune ricerche, intese soltanto a vedere se praticamente il nuovo metodo di Ehrlich e quello di Ehrlich-Behring dessero risultati analoghi.

Ho indirizzate le mie ricerche a questi due soli metodi tralasciando quanto si riferisce al metodo Roux, poichè questo è seguito soltanto in Francia e d'altra parte ricerche comparative sul metodo Roux e Behring-Ehrlich sono state fatte dal Marx (14) e dal Madsen (15).

A tale scopo ho istituito due serie di esperienze; nella prima ho dosato le stesse tossine coll'unità immunizzante data dal siero campione Ehrlich e nel medesimo tempo ne ho pure ricercata la dose minima mortale secondo il vecchio metodo.

In una seconda serie di ricerche ho dosato diversi sieri coll'uno e coll'altro metodo.

Dosaggio delle tossine.

Seguendo i concetti di Behring ed Ehrlich, ho ritenuto per dose minima mortale quella quantità di tossina che uccide sicuramente in 4 giorni una cavia di 250 a 300 grammi.

Le tossine da me adoperate sono non più giovani di 7-8 mesi, preparate secondo le norme generali e conservate in ghiacciaia sotto l'azione del toluolo.

La tossina segnata con la lettera *E* è stata fabbricata nell'Istituto di Francoforte ed ivi esattamente dosata; essa si trova nel nostro Istituto sin dal 1901 e conserva ancora inalterata la sua tossicità.

Per il dosaggio delle tossine col nuovo metodo, mi sono servito del siero campione Ehrlich.

Tanto nella determinazione della dose minima mortale, quanto nella deter-

minazione dell'L +, fu necessario sacrificare un numero considerevole di animali, ripetendo più volte la serie degli esperimenti, per avere una conferma esatta dei risultati ottenuti precedentemente. Quindi i dati riportati nelle seguenti tabelle (N. 1, 2, 3, 4) si devono considerare come i risultati definitivi di una numerosa serie di esperimenti.

TABELLA N. 1 — TOSSINA *E*.

Determinazione della dose minima mortale.

Cavia n. 1 inoculata con cmc. 0. 004 di tossina *E*, vive
» » 2 » » 0. 0045 » »
» » 3 » » 0. 005 » »
» » 4 » » 0. 006 » »
» » 5 » » 0. 007 » muore dopo 4 giorni
» » 6 » » 0. 008 » » 3 »
» » 7 » » 0. 009 » » 3 »
» » 8 » » 0. 02 » » 2 »
Dose minima mortale = cmc. 0. 007.

Dosaggio della tossina E *col metodo di Ehrlich.*

Cavia n. 1 inoculata con cmc. 0. 47 di tossina *E* + 1 U. I. muore dopo 2 giorni.
» » 2 » » 0. 46 » » » 3 »
» » 3 » » 0. 45 » » » 4 »
» » 4 » » 0. 44 » » vive.
» » 5 » » 0. 43 » » »
» » 6 » » 0. 42 » » »
» » 7 » » 0. 40 » » »
L + = 0. 45.

TABELLA N. 2. — TOSSINA *D*.

Determinazione della dose minima mortale.

Cavia n. 1 inoculata con cmc. 0. 50 di tossina *D*, muore dopo 1 giorno
» » 2 » » 0. 10 » » 2 giorni
» » 3 » » 0. 08 » » 2 »
» » 4 » » 0. 06 » » 3 »

Cavia n.	5	inoculata con cmc.	0. 04	di tossina *D*,	muore dopo	3	giorni
» »	6	» »	0. 03	»	»	3	»
» »	7	» »	0. 02	»	»	4	»
» »	8	» »	0. 01	»	vive.		
» »	9	» »	0. 009	»	»		
» »	10	» »	0. 008	»	»		

Dose minima mortale = cmc. 0. 002

Dosaggio della tossina D *col metodo di Ehrlich.*

Cavia n.	1	inoculata con cmc.	1. 3	di tossina $D + 1$ U. I.	muore dopo	2	giorni
» »	2	» »	1. 2	» »	»	3	»
» »	3	» »	1. 1	» »	»	3	»
» »	4	» »	1. 0	» »	»	4	»
» »	5	» »	0. 9	» »	vive		
» »	6	» »	0. 8	» »	»		
» »	7	» »	0. 7	» »	»		
» »	8	» »	0. 6	» »	»		
» »	9	» »	0. 55	» »	»		
» »	10	» »	0. 50	» »	»		

L + = cmc. 1. 0

Tabella N. 3 — Tossina *B*.

Determinazione della dose minima mortale.

Cavia n.	1	inoculata con cmc.	0. 001	di tossina *B*,	vive		
» »	2	» »	0. 003	»	»		
» »	3	» »	0. 005	»	»		
» »	4	» »	0. 006	»	»		
» »	5	» »	0. 007	»	»		
» »	6	» »	0. 008	»	muore dopo	4	giorni
» »	7	» »	0. 009	»	»	3	»
» »	8	» »	0. 01	»	»	3	»
» »	9	» »	0. 02	»	»	2	»

Dose minima mortale = cmc. 0. 008.

Dosaggio della tossina B *col metodo di Ehrlich.*

Cavia n.	1	inoculata con cmc.	0. 52	di tossina $B + 1$ U. I.	muore dopo	2	giorni
» »	2	» »	0. 51	» »	»	2	»
» »	3	» »	0. 50	» »	»	3	»

Cavia n.							
Cavia n.	4	inoculata con cmc.	0. 49	di tossina B + 1 U. I.	muore dopo	3	giorni
» »	5	»	» 0. 48	»	»	» 4	»
» »	6	»	» 0. 47	»	»	vive	
» »	7	»	» 0. 46	»	»	»	
» »	8	»	» 0. 45	»	»	»	
» »	9	»	» 0. 44	»	»	»	
» »	10	»	» 0. 43	»	»	»	

L + = cmc. 0. 48.

Tabella N. 4 — Tossina X.

Determinazione della dose minima mortale.

Cavia n.							
Cavia n.	1	inoculata con cmc.	0. 05	di tossina X,	muore dopo	2	giorni
» »	2	»	» 0. 04	»	»	2	»
» »	3	»	» 0. 03	»	»	3	»
» »	4	»	» 0. 02	»	»	3	»
» »	5	»	» 0. 01	»	»	3	»
» »	6	»	» 0. 0095	»	»	4	»
» »	7	»	» 0. 009	»	vive		
» »	8	»	» 0. 008	»	»		
» »	9	»	» 0. 005	»	»		
» »	10	»	» 0. 003	»	»		
» »	11	»	» 0. 001	»	»		

Dose minima mortale cmc. 0. 0095.

Dosaggio della tossina X *col metodo di Ehrlich.*

Cavia n.							
Cavia n.	1	inoculata con cmc.	0. 70	di tossina X + 1 U. I.	muore dopo	2	giorni
» »	2	»	» 0. 60	»	»	» 3	»
» »	3	»	» 0. 55	»	»	» 3	»
» »	4	»	» 0. 50	»	»	» 4	»
» »	5	»	» 0. 49	»	»	vive	
» »	6	»	» 0. 48	»	»	»	
» »	7	»	» 0. 47	»	»	»	
» »	8	»	» 0. 46	»	»	»	
» »	9	»	» 0. 45	»	»	»	

L + = cmc. 0. 50.

Se osserviamo i dati delle tabelle n. 1, 2, 3, 4, vediamo che fra la dose minima mortale e l'L + delle quattro tossine prese in esame, non vi è un rapporto quale si dovrebbe avere se le due unità di misura si corrispondessero; tenendo presente che la quantità di tossina neutralizzata da un cmc. avente un'U. I., se-

condo il metodo Behring-Ehrlich dovrebbe essere rappresentata da 100 volte la dose minima mortale. Invece dalle mie ricerche risulta che tale rapporto non esiste. Infatti:

Tossina *E*. L + = 0, 45.
Dose minima mortale = 0, 007.
L + = 64 volte la dose minima mortale.

Tossina *D*. L + = 1, 00.
Dose minima mortale = 0, 02.
L + = 50 volte la dose minima mortale.

Tossina *B*. L + = 0, 48.
Dose minima mortale = 0, 008.
L + = 60 volte la dose minima mortale.

Tossina *X* L + = 0, 50.
Dose minima mortale = 0, 0095.
L + = 55 volte la dose minima mortale.

Pur dando a questi valori un significato approssimativo è chiaro che, nel nostro caso, il rapporto tra l'L + e la dose minima mortale delle quattro tossine oscilla fra 50 e 64 e siamo quindi ben lontani dal prendere per i due metodi la stessa unità di misura.

Da questi dati risulta pure che il rapporto tra l'L + e la dose minima mortale della stessa tossina non è costante ma oscilla fra certi limiti. Io tengo ad ogni modo a dichiarare, che per stabilire sicuramente tali limiti sarebbe necessaria una determinazione più minuta e più rigorosa della tossina. Dato lo scopo del mio lavoro, m'importa solo di notare il fatto senza entrare in particolari.

Dosaggio dei sieri.

Stabilito così che le due unità di misura non si corrispondono, ho voluto procedere alla determinazione delle U. I. di due sieri, seguendo i due metodi, e nelle seguenti tabelle n. 5 e 6 ne riporto i risultati.

Tabella N. 5.

Determinazione delle U. I. del siero n. 37 (Belfanti) *con la tossina* X.

Metodo di Ehrlich.

Tossina testo *X* di cui L + = 0. 50.

Cavia	tossina		siero		U. I.	
Cavia n. 1	tossina *X* cmc. 0. 50	+ 4/400	di cmc. di siero	=	U. I. 100	vive
» » 2	» »	+ 4/500	» »	=	» 125	»
» » 3	» »	+ 4/600	» »	=	» 150	»

Valore immunizzante del siero superiore alle 150 U. I.

Metodo di Behring.

Tossina testo *X*. Dose minima mortale 0. 0095 (decuplo = 0. 095).

Cavia n. 1	tossina *X* cmc. 0. 095	+ cmc. di siero	0. 0008	= U. I.	125	muore.
» » 2	» »	» »	0. 001	= »	100	vive.
» » 3	» »	» »	0. 0013	= »	75	»
» » 4	» »	» »	0. 002	= »	50	»

Valore immunizzante 100 U. I.

TABELLA N. 6.

Determinazione delle U. I. del siero n. 39 (Belfanti) *con la tossina* E.

Metodo di Ehrlich.

Tossina testo *E* di cui L + = 0. 45.

Cavia n. 1	tossina *E* cmc. 0. 45	+ 4/800	di cmc. di siero	= U. I. 200	vive
» » 2	» » »	+ 4/900	» »	= » 225	»
» » 3	» » »	+ 4/1000	» »	= » 250	»
» » 4	» » »	+ 3/1100	» »	= » 275	muore

Valore immunizzante del siero 250.

Metodo di Behring.

Tossina testo *E*. Dose minima mortale = 0. 007 (decuplo 0. 07).

Cavia n. 1	tossina *E* cmc. 0. 07	+ cmc. di siero	0. 00066	= U. I.	150	vive.
» » 2	» »	»	0. 00057	= »	175	»
» » 3	» »	»	0. 0005	= »	200	muore
» » 4	» »	»	0. 00044	= »	225	»

Valore immunizzante 175.

Siccome effettivamente dosando lo stesso siero coi due metodi ho adoperato unità di misura differenti, era da prevedersi che i risultati dovevano essere diversi. Ed infatti dalle tabelle n. 5 e 6 risulta che mentre il siero n. 37 col metodo Ehrlich ha un valore immunizzante superiore alle 150 U. I., col metodo Behring-Ehrlich arriva appena alle 100 U. I. e così pure, mentre il siero n. 39 col primo metodo ha un valore di U. I. 250, col secondo non supera le 175 U. I.

Ho creduto utile sottomettere alla critica degli studiosi i risultati di queste ricerche, le quali per ora non escono dall'interesse pratico che le ha consigliate. Spero di potere in seguito avere l'opportunità di allargare il campo delle osservazioni, a misura che ne capiterà l'occasione.

In questo genere di studi si trova spesso un serio ostacolo nel grande numero di animali di peso presso a poco uguale che occorre sacrificare e che non sempre si possono avere a propria disposizione.

Ho dovuto quindi per ora limitarmi al dosaggio di 4 tossine, lasciando interrotto il dosaggio di altre, avendo quelle richiesto un tempo ed un numero di animali superiore alle previsioni.

Ad ogni modo, tenuto conto della costanza dei risultati ottenuti da queste mie ricerche, già sufficienti esse appaiono per poter ritenere:

1. Che l'unità di misura fornita dall'Istituto di Francoforte non rappresenta una dose 100 volte maggiore della dose minima mortale.

2. Che quindi dosando un siero col metodo Ehrlich si avrà un numero maggiore di U. I. di quello che non si abbia seguendo il metodo Behring-Ehrlich.

Non è il caso che io faccia qui delle considerazioni di indole generale. A me importa soltanto di avere assodato il fatto che i due metodi: quello Behring-Ehrlich 1894 ed Ehrlich 1897, non danno risultati identici e che i produttori di siero i quali si attengono scrupolosamente al vecchio metodo di dosaggio, possono essere sicuri che i loro sieri risponderanno egregiamente al controllo eseguito col metodo recente di Ehrlich e coll'unità di misura fornita dall'Istituto di Francoforte.

BIBLIOGRAFIA

1. MADSEN. *Experimentelle Untersögelser over Difterigiften.* 1896, cit. dall'Ehrlich.
2. BEHRING. *Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus.* Zeits. f. Hyg. 1892, Bd. XII, p. 1.
3. BEHRING und WERNICKE. *Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtherie.* Zeits. f. Hyg. 1892, Bd. XII, p. 10.
4. Loc. cit.
5. BEHRING und BOER. *Die Werthbestimmung des Diphtherieheilserum. Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten.* Leipzig, 1893, Zweiter Theil, p. 311.
6. Loc. cit.
7. Loc. cit.
8. EHRLICH, KOSSEL und WASSERMANN. *Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums.* Deut. Med. Woch. 1894, n. 16, p. 353.
9. BEHRING und KITASATO. *Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.* Deut. Med. Woch. 1890, n. 49, p. 1113.
10. EHRLICH und BEHRING. *Zur Diphtherieimmunisirungs und Heilungsfrage.* Deut. Med. Woch. 1894, p. 437.
11. Loc. cit.
12. ROUX, MARTIN et CHAILLOU. *Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique.* Annales de l'Institut Pasteur, 1894, p. 640.
13. EHRLICH. *Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen.* Klinischen Jahrbuch. Bd. VI, 1897.
14. MARX. *Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Gehalt an Immunitäts-einheiten und dem schützenden und heilenden Werth der Diphterieheilsera.* Zeits. f. Hyg. 1901, Bd. 38, p. 372.
15. MADSEN. *Ueber Messung der Stärke des antidiphtherischen Serums.* Zeits. f. Hyg. 1897, Bd. 24, p. 425.

IV.

Istituto di Patologia Generale della R. Università di Bologna
(Direttore Prof. G. Tizzoni)

Varietà nevrotossica dello pneumococco del Fränkel

Ricerche del Dott. LUIGI PANICHI, Aiuto.

In una nota preventiva (1) ho riferito brevemente sui caratteri morfologici, culturali e patogenetici di un microrganismo che, non potendo essere considerato eguale ad alcuno degli altri già conosciuti, fu distinto quale una speciale varietà dello pneumococco del Fränkel, *varietà nevrotossica.* Di questo germe oggi posso dare una descrizione più completa ed illustrare con maggiori particolari i sintomi clinici, le lesioni anatomiche che si accompagnano e seguono alla malattia determinata sperimentalmente col detto virus negli animali da laboratorio (coniglio).

Dobbiamo alla cortesia del dott. Paolo Bacialli, che all'intelligente esercizio pratico accoppia un indefesso amore per la ricerca scientifica, l'opportunità presentataci per utilizzare il materiale, servito in questi nostri studi. Perchè fu appunto il sullodato sanitario che ricavò in coltura pura il germe da un individuo accolto nell'Ospedale Maggiore di questa città, nella sezione diretta dal Bacialli stesso.

E sebbene questi abbia già pubblicato in esteso le notizie che riguardano il caso in parola (2), sarà opportuno che io le ricapitoli.

Si trattava di una bambina che a 20 mesi di età ammalò per difterite; ricoverata nell'ospedale, in seguito a trattamento sieroterapico e chirurgico, riesciva a guadagnare la convalescenza: ma durante questa si iniziò una bronco-polmonite bilaterale il cui decorso fu interrotto dopo 3 giorni da accessi convulsivi, i quali precedettero di poche ore la morte della paziente.

Alla sezione fra i fatti più importanti si constatò aumento di liquido negli spazi sotto-aracnoidali ed opalescenza di esso. L'aracnoide si mostrava opacata e più in alcuni punti, meno in altri. Era evidente l'iperemia della leptomeninge che aderiva alla sostanza cerebrale, iperemica anche questa ed edematosa. Nei polmoni un processo infiammatorio lobulare interessava più l'organo sinistro che il destro.

La milza presentava i caratteri del tumore acuto: i reni dimostravano quelli della nefrite glomerulare.

Dal liquido cefalo-rachidiano che fu aspirato prima di cominciare la necroscopia, da pezzi di organi presi dalla milza, dal cuore, dai reni e messi, con ogni cautela per l'asepsi, in coltura nei comuni mezzi nutritivi (brodo, agar) si sviluppò un'unica specie di microrganismo, identico a quello che si rinvenne all'esame

diretto dello stesso liquido cefalo-rachidiano, che appariva, come si disse, leggermente intorbidato.

In questo materiale disteso su un vetrino e colorato colla soluzione di bleu di metilene, secondo Löffler, il germe aveva forma di corto bacillo, con estremità arrotondate, spesso riunito a coppie le quali non di rado componevano brevi catene.

Il bacillo di cui è questione si tinge facilmente coi colori basici di anilina; resiste alla decolorazione col metodo Weigert, ma non alla forte decolorazione col metodo di Gram. Osservato con cura lascia riconoscere intorno ad esso un alone chiaro che ricorda evidentemente una capsula, dimostrabile in special modo secondo il metodo proposto dal dott. I. Boni (3). Non ha movimento proprio; presenta però movimenti oscillatori assai vivaci, che ad un esame superficiale potrebbero ingannare sulla sua mobilità.

Non conserva sempre le identiche apparenze; ma dimostra un polimorfismo, in rapporto colle sue fasi di sviluppo e coi mezzi nutritivi nei quali vive.

Cresce alla temperatura della stufa (35°) nel brodo a composizione ordinaria (muscolo equino, peptone, zuccaro, NaCl) a reazione alcalina; la quale si può riconoscere sulla carta sensibilizzata colla tintura di tornasole, ma non è rivelata dalla fenolftaleina: perchè questa faccia comparire la più tenue colorazione rosea in siffatto substrato occorre aggiungere circa cmc. 2 di soluzione $N/10$ di N^2CO^3 su cmc. 10 di brodo.

Per la moltiplicazione del germe, il liquido culturale 24 ore dopo la semina presenta intorbidamento uniforme paglierino, scarso; sì che agitandolo lascia scorgere per trasparenza un pulviscolo. L'intorbidamento in seguito aumenta, e a 48 ore sul fondo del tubo si accumula abbondante sedimento grigio-giallastro, che ricorda quello determinato dallo pneumococco del Fränkel nello stesso brodo, e che risulta di fiocchetti sollevabili col movimento del liquido. Quanto più densa diviene la parte inferiore della colonna liquida culturale, tanto più limpido torna il brodo negli strati superiori.

La reazione del mezzo nutritivo si modifica con lo sviluppo del batterio: si ha aumento di acidi che impediscono la reazione della fenolftaleina; per avere la quale, 24 ore dopo il germogliamento del microrganismo, occorre una quantità di alcali tripla di quella necessaria per determinarla nel brodo prima dell'uso.

All'esame microscopico e colle comuni colorazioni la coltura giovane di 24 ore risulta di cocchi un po' allungati, a forma lanceoalata o a fiamma di candela; quasi mai isolati, spesso a coppia, in cui gli elementi terminano a punta col loro estremo libero. Raramente il germe per mancata divisione assume le apparenze di un bacillo abbastanza lungo. Predominano le catene lunghissime (fig. I), distese tanto da occupare uno spazio corrispondente a 2-3 volte un campo dominato da una lente ad immersione. Le stesse catene possono presentarsi circonvolute, formanti degli ammassi che assumono l'aspetto di un fitto reticolato senza mai dare l'apparenza di aggruppamento di germi in dense zooglee: nè si confondono con quelle dello streptococco, sia perchè gli elementi da cui sono composte appaiono sempre un po' allungati, sia perchè sempre vi si distingue la riunione dei germi a coppia,

anzichè di cocchi vicini ma separati. Nella catena può mancare qualche anello perchè l'elemento che vi corrisponde non prese il colore e si presenta pallido, rigonfio per fatto involutivo. Questi ultimi dati, perchè colla vitalità attenuantesi del microrganismo si modificano i suoi caratteri culturali, sono più frequenti a 48 ore di età nella stessa coltura: la quale invece delle catene lunghe ne ha delle corte costituite da 3-4 elementi. Scarsi vi appariscono i batteri normali; quasi tutti si trovano rigonfi, irregolari, che si colorano diffusamente o non assumono le sostanze coloranti. Per la degenerazione nelle forme bacillari si ha trasporto della sostanza colorabile ai due poli.

In questo mezzo nutritivo il germe raggiunge proporzioni che per una coppia corrispondono a μ 2-2.5 in lunghezza e a μ 1 in larghezza; vale a dire ha un valore quasi doppio di quello per lo pneumococco del Fränkel. Per tale rapporto di maggiore dimensione, che si mantiene in ogni substrato culturale, il nostro microbio si distingue dallo pneumococco, al quale si riavvicina per la forma, come si disse, lanceolata e per la riunione a coppia degli elementi, di cui l'estremo libero termina a punta. L'innesto della coltura (la cui matrice era in sangue) da un primo tubo di brodo in un secondo sviluppa meno rigogliosamente, e riesce negativo nel passaggio dal secondo al terzo anche se rimane alla stufa per 48 ore.

Tentata la coltura anaerobica si notò, in paragone di quella aerobica, uno sviluppo più attivo del germe, che produsse un maggiore intorbidamento del mezzo nutritivo.

Nasce nella gelatina solo a 37° per lo più a coppie e a catene brevi di 5-15 elementi: alla stessa temperatura sulla patata dopo 24 ore produce un sottilissimo velame lucente, mammellonato, liscio, quasi lattescente; in cui si rinvengono germi a forma di cocco, isolati o raccolti in gruppi, e a forma di bacillo.

Collo strisciamento della coltura su agar sia inclinato nei tubi a becco di clarino, sia nelle piastre, si osservano già, dopo 24 ore, numerose colonie in maggioranza piccole non distinguibili a occhio nudo; soltanto le più grandi sono appena visibili a luce diretta anzichè riflessa; non hanno tendenza a confluire, ma se la confluenza si verifica, per sviluppo abbondantissimo, fanno riconoscere un velo sottile, trasparente, a superficie umida e lucida.

Alla luce diretta le colonie appaiono trasparenti, come goccioline di rugiada. Con lente a debole ingrandimento (fig. II) si vedono rilevate, sferiche, a contorno netto e regolare; senza nucleo, ma con una parte centrale più cscura, finissimamente granulosa. Se la illuminazione di esse viene fatta con raggi obliqui, rifrangono la luce e appaiono splendenti.

Le colonie risultano costituite da germi riuniti per lo più a catena di 10-15 individui: se questi vi si trovano isolati vi appaiono piccoli e con tendenza alla forma sferica.

Ripetendo il trasporto del microrganismo da agar su agar, al 2° innesto le colonie sviluppano più rare, ma con tendenza a raggiungere un volume maggiore; e alla terza generazione sono almeno tre volte più grandi del solito, quasi tutte isolate, bianco-grigie, non più splendenti perchè sono cresciute in spessezza. Le compongono germi piccolissimi come quelli della varietà comune dello pneumo-

cocco del Fränkel (edematogena del Foà) e, se qualche elemento ha maggiori dimensioni per fatto degenerativo, tutti dimostrano una forma sferica; sono cioè per lo più raccorciati come cocchi: vi scarseggia qualche forma di bacillo, e vi è rara la disposizione in catena.

Al 4° trapianto le colonie cominciano a ripresentare i caratteri descritti per il 1° innesto: forse il germe si è adattato alla nuova vita e ripiglia vigore.

Nelle colture per infissione in agar da matrice in sangue se ne ha sviluppo entro le 24 ore, lungo il tramite di infissione, quasi colla stessa intensità da cima a fondo, diminuendo appena un poco verso questo: le colonie si dispongono in modo uniforme ai lati della linea di innesto per uno spazio doppio di questa, e se ne ha somiglianza con le barbe di una penna. Gli elementi per lo più vi sono isolati o a brevissime catene.

Ma più che sull'agar solo, il germogliamento è rigoglioso se si aggiunge sangue anche in piccola quantità, distendendo questo sul terreno solito per avere un blut-agar; su cui la coltura cresce coi caratteri e colle apparenze ricordate per la prima generazione sull'agar ordinario.

Fra i comuni mezzi nutritivi, il migliore per lo sviluppo del nostro microrganismo è il sangue defibrinato di coniglio, raccolto di recente o da antica data; in esso i trapianti riescono sempre abbastanza ricchi ed indefinitivamente positivi. Per lo sviluppo della coltura il sangue da rosso diviene scuro, senza peraltro raggiungere quella scurezza che acquista in presenza dello pneumomocco del Fränkel.

Il germe vi cresce numeroso dapprincipio, sempre isolato o a coppie, a dimensioni minori delle altre che raggiunge nel brodo comune, perchè ogni coppia è lunga circa μ 2 e larga μ 1. Coll'andare del tempo, sebbene l'innesto della matrice in sangue riesca positivo fin dopo 4 mesi se viene conservato in luogo fresco, i germi numerosi nei primi giorni vi diminuiscono sempre più sicchè in ultimo si stenta a trovarne qualche rappresentante. Coll'impoverimento della coltura in elementi figurati, si constata una progressiva diminuzione della virulenza di essa sull'animale; tanto che già dopo 12-15 giorni viene sopportata senza gravi disturbi anche se si usò ad una dose 8 volte maggiore di quella necessaria all'inizio: per questo fatto occorre rinnovare la matrice in sangue ogni 15-20 giorni sia passandola attraverso il corpo di un animale sensibile, sia trasportandola in nuovo sangue defibrinato.

E noi conserviamo il nostro virus nel sangue di coniglio.

Mai si osservarono spore, nè si notò sviluppo di gas. Il germe ha proprietà di coagulare il latte; e dimostra più attivo questo lab fermento nella coltura vecchia che in quella giovane.

Nella sintesi dei principali caratteri presentati dal nostro migrorganismo si deve dire che esso è un diplococco, a forma lanceolata, che assume le sostanze coloranti usuali, che resiste molto ma non completamente al metodo di Gram, che cresce a 35° in tutti i mezzi nutritivi, ma meglio che in altri nel sangue. Per questi fatti il germe si avvicina allo pneumococco del Fränkel specie per la forma, per la presenza di capsule, per il potere di coagulare il latte, ma se

ne distingue per la maggiore grandezza che raggiunge come si rileva dalle annesse misure:

	Sangue di coniglio	Brodo ordinario
Coppia di pneumococco del Fränkel:	—	—
Lunghezza . . . . »	1-1. 5	1. 5-2
Larghezza . . . . »	0. 5	2
Coppia di pneumococco, nostra varietà:		
Lunghezza . . . . »	2	2- 2. 5
Larghezza . . . . »	1	1

Se ne differenzia inoltre per la minore resistenza alla decolorazione col metodo di Gram, per la facilità più pronunziata di costituire lunghe catene nei terreni nutritivi ordinari e per l'azione speciale patogena sugli animali sia in rapporto alla loro sensibilità per questo virus, sia in rapporto ai sintomi della malattia e alle lesioni anatomiche che determina. E mettendo da parte lievi differenze biologiche, pure per lo speciale suo potere patogeno il nostro microbio si differenzia dal meningococco del Weichselbaum (4) e da quelli illustrati da altri autori [Iäger (5), Urban (6), Pfaundler (7), ecc.], i quali non ne ottennero che azione patogena scarsa o negativa o morte dell'animale per flogosi purulenta. Per la tendenza che il germe ha di svilupparsi in catene (tendenza non impossibile per il diplococco lanceolato, che dal Gamaleja fu detto *streptococcus Pasteuri*), potrebbe ricordare il diplostreptococco rinvenuto da Bordoni-Uffreduzzi e Gradenigo (9) nell'essudato di otite media. Ma identità non può ammettersi perchè secondo gli AA. citati i caratteri culturali e biologici corrispondevano a quelli del diplococco lanceolato, di cui il nostro germe è più grosso; perchè il loro diplostreptococco, inoltre, sviluppava benchè malamente alla temperatura di 18°-20°; e perchè infine non era patogeno per i conigli. Non è inopportuno a questo punto considerare che la capacità del nostro microrganismo e del diplococco lanceolato di disporsi in catena, sì da aversi un tipo che meriti il nome di streptococco pneumonico, rappresenta in modo evidente una conseguenza dell'attenuazione subita dal germe anzichè un attributo fisso per stabilire una varietà biologica.

In questa rassegna di caratteri offerti dal germe nostro non può dimenticarsi che, per l'aspetto delle sue colonie su blut-agar e per il maggiore adattamento di sviluppo in quei mezzi che contengono sangue, ricorda il bacillo della Influenza descritto da Pfeiffer (9); sebbene se ne distingua perchè quest'ultimo è molto più piccolo e più stabile nella sua forma; perchè dà colonie su blut-agar meno granulose e con minore tendenza a confluire; e perchè in ultimo il bacillo di Pfeiffer non è patogeno per il coniglio (10).

Ma fra queste somiglianze e differenze a nessuno sfugge quanti caratteri comuni abbia il germe di cui è questione col bacillo che il prof. Bruschettini studiò in questo Istituto nel 1892 e che ricavò direttamente dal sangue di 9 ammalati colpiti da forme tipiche di influenza (11): le proprietà morfologiche e culturali già riferite per il nostro germe, e più ancora l'azione patogena, che

sarà illustrata, giustificano il ravvicinamento dei due microrganismi. Intanto per tutto quello che si osservò, e principalmente in considerazione della forma si deve riportare il nostro germe allo pneumococco del Fränkel; distinguendolo per l'azione patogena dal tipo classico di questo e facendone una speciale varietà. Così, con queste ricerche, si ha una conferma di quanto stabilì il dottor Ludwig Kamen (12); secondo il quale per la etiologia delle meningiti cerebrospinali primitive o secondarie, il primato rimane allo pneumococco del Fränkel e sue varietà.

Per completare lo studio di questo nostro speciale pneumococco, occorrerebbe far conoscere la sua azione patogena, sia in rapporto alla sintomatologia presentata dall'animale che ne sopporta l'infezione, sia in rapporto ai fatti anatomici che a quest'ultima si collegano.

Ma come non sarebbe stato possibile stabilire siffatte cognizioni se il virus non si fosse dimostrato forte, quale fu alle prime prove eseguite dal dott. Bacialli (2, pag. 8) e atto a conservare la sua virulenza; ne consegue pure il bisogno di far precedere, all'illustrazione del suo potere patogeno, il ricordo dei mezzi usati per giungere ai risultati voluti.

La matrice del germe da noi posseduta era in sangue defibrinato di coniglio; nel quale mezzo di nutrizione, come si disse, se il microbio vive indefinitamente subisce una progressiva attenuazione nel suo potere patogeno. Questo, a differenza di quanto succede per lo pneumococco del Fränkel, poco aumenta se si trasporta il microrganismo dalla vecchia coltura in nuovo sangue defibrinato di coniglio, magari raccolto di fresco; si accresce invece se si obbliga il virus a circolare nel corpo di un animale ricettivo (coniglio). Allora dopo uno o pochi passaggi attraverso l'organismo, la virulenza riacquistata dal microbio può essere altissima: nè la manovra per questo rinforzo è difficile perchè infettato l'animale colla coltura da rinforzarsi, immessa in circolo o sotto cute, occorre solo salassarlo 24-48 ore dopo l'iniezione, e sempre 5-6 ore prima che il coniglio cessi di vivere. Se la ripresa del materiale si fa più tardi, aspettando la morte, non sempre si riesce ad avere puro il virus: in tale caso spesso la coltura rimane inquinata da germi estranei, che dall'intestino del coniglio stesso passano nel circolo sanguigno durante gli ultimi momenti della malattia, specie quando questa si localizzò negli organi addominali.

Il sangue del salasso, già di colore rosso-oscuro e ricco di germi se la morte dell'animale è prossima, deve essere defibrinato: peraltro talora coagula malgrado questa pratica se essa non fu molto prolungata. Quando la presa del sangue viene fatta precocemente, o durante una malattia non mortale sì che i germi circolanti non abbondano, occorre mantenere in termostato per 24 ore il sangue salassato e defibrinato. Con tale procedimento ci fu possibile esaltare la potenza del virus fino a renderlo capace di uccidere un coniglio del peso di kg. 1.5 in 48 ore alla dose di cmc. 0.25. Questo risultato non bastava alle nostre esigenze: perchè ci mancava ancora la possibilità di avere, ogni qualvolta si desiderasse, un virus egualmente e sempre forte. Nè sarebbe stato pratico ricorrere al sacrificio di un animale per raggiungere l'intento: a parte la spesa

economica, il consumo del tempo e talora l'incertezza del risultato avrebbero costituito delle gravi difficoltà. Per ovviare a queste, molteplici furono i tentativi e ripetuti gli insuccessi. Non ci giovò far vivere il germe nel siero separatosi dal coagulo del sangue normale di coniglio; nè ci fu vantaggiosa l'aggiunta, in varia proporzione, dello stesso siero all'ordinario brodo di carne e al brodo preparato, secondo quanto suggerisce il Martin (13), con stomaco di maiale. Neppure l'emoglobina addizionata ai comuni terreni di nutrizione corrispose allo scopo.

Ma i consigli e gli aiuti del mio celebrato maestro, il prof. G. Tizzoni, mi valsero appieno per riuscire a trovare un brodo artificiale, poco costoso, facile a prepararsi, ottimo a conservare al virus la sua potenza o per fargliela riacquistare se l'aveva perduta. In questo mezzo nutritivo il germe ha potuto raggiungere tanta forza da uccidere un coniglio del peso di kg. 1-1. 5 in 10-15 ore anche alla dose di cmc. 0. 1-0. 2.

L'innesto del microbio da matrice in sangue in tale brodo speciale dà luogo, a 35°, già da 10-15 ore, ad intorbidamento della colonna liquida. Questa appare opalescente, quasi avesse in sospensione un pulviscolo setaceo che ricorda quello proprio alla coltura del germe del mal rosso dei suini, e che meglio viene apprezzato agitando il liquido. Mai si forma, sul fondo del tubo, sedimento durante la vegetazione del microrganismo: solo quando la coltura è vecchia di 48-72 ore, man mano che si rischiarano gli strati superficiali della colonna, si depositano sulle pareti o sulla parte inferiore della provetta, piccoli fiocchi biancastri facilmente sollevabili col movimento del liquido.

Il nostro germe per vivervi non richiede presenza di alcali in forte proporzione; trova ottima quella dose corrispondente alla metà del valore indicato dalle prime tracce di reazione colla fenolftaleina. Ogni differenza in più o in meno da tale grado di alcalinità ostacola e impedisce del tutto la moltiplicazione del microbio, e ne distrugge il potere patogeno. La reazione del liquido culturale non cambia, dopo lo sviluppo del germe, da quella ch'era prima che vi si facesse l'innesto.

Il trapianto del microrganismo in tale brodo speciale può essere ripetuto all'infinito, da tubo a tubo, e sempre se ne ha lo sviluppo con le identiche caratteristiche. Le apparenze fisiche costanti della coltura trovano corrispondenza nella fissità dei caratteri microscopici: a 24-48 ore vi si hanno elementi isolati o a coppia, di rado disposti in catene corte; a forma allungata fin da principio, ricordante più un bacillo che un cocco (fig. III). Talora il bacillo ha nel mezzo una zona trasversa che assume di meno il colore e che accenna alla prossima divisione della futura coppia. Non tutti gli elementi presentano eguali dimensioni; alcuni sono più grandi e più lunghi degli altri: ma pure i maggiori riuniti a coppia non oltrepassano μ 1-1.5 in lunghezza e μ 0.5 in larghezza; vale a dire in questo brodo speciale i germi raggiungono quasi esattamente la metà del volume che presentano quando vivono nel sangue.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

(52)

L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno X. Roma, agosto 1903 Vol. X-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Siena
diretto dal prof. A. Sclavo

Sulla varia efficacia dei sieri terapeutici a seconda del punto di penetrazione dei corrispondenti germi infettivi.

Ricerche sperimentali del prof. dott. AGENORE ZERI.

(Continuazione, vedi fasc. 7).

Anche in questa serie di esperimenti risulta come il virus carbonchioso introdotto per la via della camera anteriore dell'occhio riesce più attivo che non quando è introdotto sotto la cute. L'immunizzazione generale guadagnata con due trattamenti dall'organismo del coniglio non vale sempre a salvarlo dall'infezione per la via dell'occhio, dove, probabilmente per mancanza di poteri di difesa, il virus deve trovare le condizioni più favorevoli al suo sviluppo e forse all'esaltamento della sua virulenza.

Ripeto, come già più sopra ebbi occasione di rilevare, che sfornito di esperienze in proposito enuncio quest'ultima affermazione in linea del tutto ipotetica. Mi riservo di fare oggetto di studio ulteriore la ricerca se l'umore acqueo e in genere gli altri liquidi endoculari costituiscano un mezzo capace di esaltare la virulenza di un germe.

* * *

Altra condizione da variare nell'esperimento poteva esser quella della virulenza del materiale da inoculazione. Volendo a questo fine adoperare virus attenuati, sperimentando con germi del carbonchio, servivano egregiamente i due vaccini del Pasteur. Di una patina di cultura su agar, di 24 ore mediocremente sviluppata del vaccino n. 1, cioè del meno virulento, preparai una emulsione in un cmc. di brodo; di una cultura su agar del 2° vaccino, meno attenuata, emulsionai la patina in 10 cmc. di brodo.

Nelle seguenti tabelle IX e X sono riportate le esperienze comparative fra i due modi di inoculazione, usando, come materiale d'innesto, i due vaccini Pasteur.

TABELLA IX (*1º vaccino Pasteur*).

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Punto d'inoculazione	Quantità materiale d'innesto patina in 1 cmc. di brodo	Esito	*Osservazioni*
101	1350	Camera anteriore occhio	$^1/_{10}$ cmc.	Vivo	
102	950	»	»	Vivo	
103	950	»	»	Morto dopo 8 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
104	1200	»	»	» 7 »	»
105	1350	»	»	Vivo	—
106	1200	»	»	Morto dopo 5 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
107	1350	»	»	» 10 »	»
108	1300	»	»	Vivo	—
109	950	Sotto cute	$^2/_{10}$ cmc.	»	—
110	1250	»	»	»	—
111	1100	»	»	»	—
112	1050	»	»	»	—
113	1000	»	$^3/_{10}$ cmc.	»	—
114	1250	»	»	Morto	Diagnosi anatomica e batteriologica negativa rispetto a infezione carbonchiosa. — Morto per?
115	1000	»	»	Vivo	—
116	1050	»	»	»	—

TABELLA X. — *(2° vaccino Pasteur)*.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Punto d'inoculazione	Quantità di materiale inoculato (patina in 10 cmc. brodo)	Esito	*Osservazioni*
117	950	Camera anter. occhio	$^1/_{20}$ cmc.	Morto dopo 4 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
118	1200	»	»	» 2 »	»
119	1000	»	»	» 2 ½ »	»
120	1100	»	»	» 3 »	»
121	900	»	»	» 4 »	»
122	850	»	»	» 3 »	»
123	1300	»	»	» 2 ½ »	»
124	1150	»	»	» 3 »	»
125	1000	Sotto cute	»	» 4 »	»
126	1400	»	»	Vivo	—
127	1250	»	»	Morto dopo 8 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnos anatomica e batteriologica.
128	1000	»	»	» 6 »	»
129	850	»	»	» 8 »	»
130	950	»	»	» 5 »	»
131	1150	»	»	» 5 »	»
132	1000	»	»	Vivo	—

I risultati riferiti in queste ultime due tabelle sono assolutamente dimostrativi e depongono in modo indubbio per la maggior severità dell'infezione carbonchiosa, anche adoperando virus attenuati, quando questi prendano la via dell'occhio.

***

Come riassunto finale delle indagini finora praticate, possiamo dire che le inoculazioni di virus carbonchioso per la camera anteriore riescono a provocare nei conigli infezioni più gravi, a decorso più rapido, come queste non si hanno con le inoculazioni ipodermiche. Anche col variare i termini dell'esperimento, servendosi di differenti quantità di materiale o modificando la tecnica delle inoculazioni nell'occhio o utilizzando un terreno da infettare già immunizzato, o valendosi di materiale infettante attenuato il risultato non cambia. Varie obbiezioni però si potrebbero avanzare valevoli ad impugnare esser proprio la camera anteriore, nelle esperienze finora eseguite, la esclusiva porta d'ingresso dei germi. Non possono questi esser penetrati anche attraverso la mucosa congiuntivale integra o in qualche punto lievemente abrasa per le pratiche della inoculazione e da qui i microrganismi essersi avviati direttamente per la corrente sanguigna? Oppure questi, caduti nel sacco congiuntivale, trasportati poi per i condotti lacrimali nella cavità nasale, come affermano le ricerche di von Genderen Stort (1), non possono aver trovato lungo questo tragitto e nella detta cavità una via più facile d'attecchimento penetrando anche in tal modo nel torrente circolatorio?

A tali obbiezioni non è facile rispondere facendo tesoro di semplici considerazioni teoriche ed è necessario utilizzare quei dati di fatto già esistenti e registrati per l'esperienza altrui.

In riguardo alla penetrazione dei germi attraverso la *mucosa congiuntivale* per questa, come per tutte le mucose, si è agitata la questione se possa accadere tal penetrazione senza lesione alcuna di continuo. Dapprima parve che si potesse rispondere in modo affermativo, conoscendosi che vi può attecchire il cocco della gonorrea che è causa anche della congiuntivite dei neonati. In seguito la permeabilità ai germi di tal mucosa intatta fu posta in dubbio, specialmente per quelli produttori di infezioni generali, o per lo meno si ritenne tale possibilità un avvenimento straordinariamente raro. Infatti Braunsweiger (2) sperimentando col bacillo del carbonchio, della setticemia dei topi, del colera dei polli, collo stafilococco piogeno e col tetragono, trovò che mettendo a contatto questi germi colla mucosa congiun-

(1) Von Genderen Stort. *Ueber die mechanische Bedeutung der naturlichen Irrigation des Auges.* Archiv f. Hygiene, Bd. XIII, 1881, n. 395.
(2) Braunsweiger. *Ueber Allgemeininfectionen von der unversehrten Augenbindehaut.* Fortschr. d. Medic., 1889, n. 24.

tivale di regola non si ottiene infezione. Altri però, tra cui Conte (1), Galtier (2), hanno, dopo Braunschweiger, dimostrato l'importanza della durata del contatto dei microrganismi colla mucosa congiuntivale per ottenere infezione generale, risultati a loro volta contradetti da ulteriori ricerche di Brusaferro (3) che ammette l'attecchimento dei germi solo nel caso di lesioni di continuo vere e proprie della mucosa. Dati questi risultati così discrepanti di esperienze intraprese a risolvere il quesito proposto, allo stato attuale si può ritenere che l'infezione per la via in discorso a mucosa integra non avvenga facilmente. Ricerche dapprima di Bernheim (4) e Bach (5) eseguite con molta diligenza e in seguito quelle esaurienti di De Bono e Frisco (6) mettono in rilievo l'azione battericida e attenuatrice della secrezione lacrimale, la quale inoltre possiede una azione meccanica, affermata e provata dal von Genderen Stort (7), per la quale la congiuntiva e l'occhio sono continuamente sottoposti a ripetuti lavaggi, capaci di asportare i germi ivi capitati o deposti.

I movimenti delle palpebre impediscono poi che i corpi estranei restino molto a contatto della congiuntiva e non è davvero ammissibile l'ipotesi avanzata da taluno degli autori succitati per spiegare il possibile attecchimento, che cioè, a causa della lunga dimora dei germi sulla congiuntiva, questi abbiano tempo di produrre, per mezzo di veleni, le lesioni della mucosa necessarie all'ulteriore avanzarsi dei batteri.

Recentissime ricerche di De Bono e Frisco (6) ammetterebbero la permeabilità ai germi delle mucose congiuntivale e nasale, ma i detti autori ritengono che l'esiguissimo numero di schizomiceti penetrati sia incapace a dare infezioni generali, avviati e attenuati come sono negli organi linfatici.

Tuttavia volendo contribuire con ricerche proprie alla soluzione di tal questione intrapresi esperienze sui conigli, deponendo ripetutamente, nello spazio di quattr' ore, emulsione di bacilli del carbonchio e di diplococchi di Fränkel nel cul di sacco congiuntivale.

Alcuni di questi conigli erano trattati nei tre giorni precedenti all'esperimento e poco prima di questo, con larghe instillazioni di soluzioni di idroclorato di cocaina al 4 °/₀ che, come si sa per la pratica degli oculisti, danneggia fortemente l'epitelio corneale e congiuntivale.

---

(1) Conte. *Sur l'absortion des virus par les muqueuses.* Revue vétérin., t. XVIII, 1893

(2) Galtier. Traité des maladies contagieuses, etc., 1892. Journal de Med. Vétér. et de Zootechnie. Avril 1900.

(3) Brusaferro. *Il virus carbonchioso deposto sul sacco congiuntivale determina l'infezione?* Moderno Zooiatra, n. 1, 1901.

(4) Bernheim. *Ueber die Antisepsis des Bindehautsackes und bacterienfeindliche Eigenschaft der Thränen.* Beitr. zur Augenheil. von Deutschmann, 1893.

(5) Bach. *Ueber der Keimgehalt des Bindehautsackes.* Graefe's Archiv. Bd. XL, 3 Heft. Idem. *Bemerkungen zu der Arbeit der Herr G. Ahlström « Ueber die Antiseptische Wirkung der Thränen ».* Archiv f. Augenheilk. XXXIII.

(6) De Bono e Frisco. *Sul comportamento della ghiandola lagrimale e del suo secreto verso i microrganismi.* Lavori di Labor. pubblic. dal prof. Manfredi. Anno V, 1899-1901.

(7) Von Genderen Stort. Loco citato.

Oltre a ciò, la cocaina si prestava bene alla ricerca quale medicamento capace di paralizzare i movimenti ameboidi dei leucociti, e quindi, reso impotente un meccanismo di difesa, più facile poteva essere l'attecchimento dei bacilli carbonchiosi. Tali esperimenti sono riassunti nella tabella seguente :

TABELLA XI.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Qualità e quantità di virus instillato nel sacco congiuntivale	Esito	*Osservazioni*
133	1350	$^1/_{10}$ cmc. emulsione patina carb. in 20 cmc. brodo	Nessuna alterazione - Vivo	
134	1000	» » »	»	
135	950	» » »	»	
136	1100	» » »	»	
137	850	» » 10 cmc. brodo	»	
138	1000	» » »	»	
139	1400	» » »	»	
140	1350	» » »	»	
141	900	» » 5 cmc. brodo	»	
142	1400			
143	1200			
144	1050			
145	1250	$^1/_{10}$ cmc. emuls. patina diplococco in 5 cmc. brodo	»	
146	1000	» » »	»	
147	950	» » »	»	
148	1300	» » »	»	
149	1250	» » »	»	
150	1000	» » »	»	
151	950	» » »	»	
152	1000	» » »	»	
153	1000	» » »	»	
154	1150	» » »	»	

Contro l'obbiezione di piccole abrasioni della mucosa congiuntivale, facili ad accadere nell'esperimento e che avrebbero costituito l'adito ai germi, sembrami di potermi schermire col fatto della costanza dei risultati da me ottenuti. Questi infatti depongono con una impressionante persistenza sulla morte più rapida degli animali quando l' inoculazione sia fatta nell'occhio che non nella cute. Se l' infezione fosse spesso accaduta attraverso la mucosa congiuntivale per lo meno era da aspettarsi un decorso identico a quello consecutivo ad inoculazione per la cute e non più grave e la morte dell'animale non sarebbe accaduta più precocemente, come era dato a me di osservare il più delle volte.

Che i germi penetrati nella cavità nasale avessero, quivi o lungo i condotti lacrimali, potuto trovare la via più facile per l'attecchimento non risulta da esperimenti di altri e dai miei testè citati, nei quali non solo deponevo nei fornici congiuntivali i microrganismi, ma si può dire inondavo con questi la superficie congiuntivale e facile era che essi pervenissero in basso superando le vie lacrimali. Questi risultati sono però in contrasto con quelli ottenuti da Roemer (2) nell'esperimento indirizzato alla soluzione dello stesso problema. Roemer appunto fu spinto a ritenere che l'assorbimento di germi instillati nella congiuntiva non avviene su questa, ma per la mucosa nasale. Alle vedute di Roemer sembra adattarsi G. Meyer (3) il quale ultimamente inoculando nel sacco congiuntivale culture molto virulente di carbonchio, murisettico, peste e tetano, ottenne l' infezione generale in un tempo più o meno breve; laddove ebbe risultati non sempre positivi cogli stafilococchi, coi bacilli del tifo, del colera e della difterite. Da ultimo De Bono e Frisco (4) ammettono la permeabilità dei germi nella mucosa nasale e credono che, avvenendo la penetrazione in piccolissimo numero essi siano portati ai gangli linfatici e quivi attenuati; non escludono però che, data l'abbondanza e la virulenza del virus, possa avvenire infezione generale per tal via. Sebbene questo notevole disaccordo di conclusioni in base ad esperimenti fatti dagli altri e da me lasci indifesa l'obiezione, che si potrebbe elevare ai risultati delle ricerche da me intraprese, impugnando questi con l'asserita penetrazione di germi per la mucosa nasale, io ritengo tuttavia che questa, alla fin dei conti, non abbia un gran peso e non costituisca il fatto più ovvio a verificarsi. Non invoco la nozione acquisita alla scienza circa le proprietà sfavorevoli alla moltiplicazione dei germi della secrezione nasale, nè l'azione

(1) De Bono e Frisco. *Sulla permeabilità verso i microrganismi delle mucose congiuntivale e nasale intatte in rapporto alle infezioni endoculari.* Lavori del prof. Manfredi, anno V, 1899-1901.

(2) Roemer. *Experimentelle Untersuchungen über Infection vom Conjunctivalsak.* Zeitschr. f. Hygien. u. Inf. 1899, Bd. XXXIII.

(3) Meyer. *Zur Kenntniss der Infection vom Conjunctivalsak aus.* Münchn. medicin. Wochens., 1900, n. 34.

(4) De Bono e Frisco, loc. cit.

addirittura battericida di questa, ammessa da taluni batteriologi, mezzi di difesa incapaci e impotenti a fronteggiare la quantità di germi non lieve. Ripeto di ritenere fondatamente che se l'infezione può accadere per la via nasale e non per la camera anteriore, ciò deve considerarsi come un avvenimento del tutto eccezionale. E tanto più mi attengo a tale opinione per il fatto di un edema da me osservato nel muso del coniglio solo tre volte nelle numerose inoculazioni praticate nella camera anteriore col virus carbonchioso, edema che s'iniziava dalla cavità nasale lasciando da principio integre e senza alterazioni le palpebre. Io ritenni in tali casi (da me non utilizzati per le conclusioni) che appunto dalla cavità nasale avesse avuto origine la infezione e da ciò l'edema manifestatosi al muso.

II. — *Inoculazioni di virus carbonchioso e di siero immunizzante.*

Esaurita la riferita serie di esperienze preliminari e dimostrata pel carbònchio la maggiore gravità dell'infezione quando la camera anteriore dell'occhio costituisce la porta d'entrata dei germi, il quesito che m'era proposto da studiare si delineava nel seguente modo: dato nell'infezione carbonchiosa sperimentale il diverso decorso a seconda del punto di penetrazione dei germi, osservare se l'efficacia del siero anticarbonchioso si mantenga uguale e nei conigli infettati per la cute e in quelli per la via dell'occhio.

Ripetuti e numerosi furono gli esperimenti da me praticati variando, per ogni gruppo di essi, volta per volta la dose del materiale infettivo da inoculare, la quantità e la qualità del siero immesso per le vene. In tali esperimenti torno a far notare che sebbene per le due vie, occhio e cute, s'impiegassero le medesime dosi di emulsione, tuttavia la quantità dei germi introdotta nell'uno e nell'altro caso doveva essere notevolmente differente a causa del rigurgito di liquido che avviene dalla camera anteriore quando si estrae l'ago; rigurgito che, ripeto, rende impossibile l'esatto dosaggio del materiale impiegato.

A rendere sempre più accentuata la differenza spesso si impiegarono negli innesti ipodermici dosi doppie di quelle adoperate per le inoculazioni endoculari.

La tecnica adoperata per le inoculazioni del virus carbonchioso nella camera anteriore, era identica a quella accennata nel principio del presente lavoro. Anche qui si era scrupolosi nel porre da parte come non utilizzabili, quei conigli in cui si poteva dubitare della perfetta riuscita dell'innesto nell'occhio o si temeva di aver ferito con la punta dell'ago qualche parte dell'iride o della congiuntiva.

Espongo dapprima in singole tabelle (XII, XIII, XIV e XV) i risultati ottenuti per poi discuterli ampiamente e rilevarne alcune particolarità che mi fu dato osservare durante gli esperimenti.

TABELLA XII.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di emulsione di carbonchio inoculata	Punto della inoculazione della emulsione di carbonchio	Quantità di siero anticarbonchioso iniettato in vene	Esito	*Osservazioni*
155	1250	$^1/_{10}$ cmc. patina in 5 cmc. brodo.	Occhio	5 cmc. siero d'asino	Morto dopo 10 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
156	1100	»	»	»	» 17 »	»
157	1000	»	»	»	» 8 »	»
158	1150	»	»	»	» 17 »	»
159	1000	»	»	»	Vivo	—
160	950	»	»	»	Morto dopo 12 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
161	1300	»	»	»	Vivo	—
162	1000	»	»	»	Morto dopo 14 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
163 Controllo	900	»	»	Senza siero	» 16 ore	»
164 Controllo	1400	»	»	»	» 18 »	»
165	1400	»	Cute	5 cmc. siero d'asino	Vivo	—
166	1250	»	»	»	»	—
167	1000	»	»	»	Morto dopo 18 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
168	950	»	»	»	Vivo	—
169	1050	»	»	»	»	—
170	1200	»	»	»	Morto dopo 20 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
171	1000	»	»	»	Vivo	Paralisi treno posteriore 51° giorno dall'inoculazione con esito in morte.
172	1100	»	»	»	»	—
173 Controllo	900	»	»	Senza siero	Morto dopo 24 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
174 Controllo	1250	»	»	»	» 33 »	»

Riassumendo, in questo gruppo di esperienze su 8 conigli, inoculati nell'occhio con la dose di emulsione surriferita e a cui erano stati iniettati nelle vene pochi minuti prima 5 cmc. di siero, tratti dal salasso di un asino immunizzato di carbonchio, 6 morirono di setticemia carbonchiosa dopo un lasso di tempo dagli 8 ai 17 giorni dall'inoculazione e due si salvarono. I due controlli inoculati nell'occhio con l' identico virus e con la medesima quantità di emulsione di germi del carbonchio, morirono entro 24 ore dalla inoculazione.

Di 8 conigli trattati parimenti con iniezione endovenosa di 5 cmc. di siero di asino immunizzato e poco dopo con virus carbonchioso sotto la cute, 6 si salvarono e 2 morirono, l'uno 20 giorni dopo, e l'altro dopo 18 giorni. Fra i salvati è da notare uno che al 51° giorno dopo l'inoculazione presentò paralisi del treno posteriore. Segnalo qui questo fatto, che essendosi ripetuto in altri conigli sottoposti all'esperimento, merita in seguito una più minuta descrizione e più completa discussione sul suo significato e sulla sua genesi.

TABELLA XIII.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus carbonchioso inoculato	Punto della inoculazione	Quantità di siero anti-carbonchioso iniettato per le vene	Esito	*Osservazioni*
175	850	1/20 cmc. emulsione patina in 10 cmc. brodo.	Occhio	5 cmc. siero d'asino	Morto dopo 12 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
176	1200	»	»	»	» 14 »	»
177	1150	»	»	»	Vivo	—
178	1300	»	»	»	»	—
179	1000	»	»	»	»	—
180	1100	»	»	»	»	—
181	1400	»	»	»	Morto dopo 10 giorni	Sett. carb.: diag. anat. e batt.
182	1200	»	»	»	Vivo	»
183 Controllo	1300	»	»	senza siero	Morto dopo 40 ore	Sett. carb.: diag. anat. e batt.
184 Controllo	1100	»	»	»	» 44 »	»
185	1000	»	Cute	5 cmc. siero d'asino	Vivo	—
186	950	»	»	»	»	—
187	980	»	»	»	Morto dopo 14 giorni	Sett. carb.: diag. anat. e batt.
188	1300	»	»	»	Vivo	—
189	1000	»	»	»	»	—
190	1000	»	»	»	»	—
191	1200	»	»	»	Morto dopo 7 giorni	Nè anatomic. nè batteriologic. fu potuta accertare la diagnosi.
192	1250	»	»	»	Vivo	—
193 Controllo	1350	»	»	senza siero	Morto dopo 67 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
194 Controllo	1000	»	»	»	» 40 »	»

In questo secondo gruppo di esperienze nel quale, rispetto al primo, non era variata che la sola quantità di virus inoculato, eguale tanto per l'occhio quanto per la cute, si ebbero i risultati seguenti:

Di 8 conigli trattati con siero d'asino e virus nell'occhio, 3 morirono di setticemia carbonchiosa e 5 si salvarono.

I due controlli morirono dopo 40-44 ore di setticemia carbonchiosa.

Di altri 8 conigli, trattati con siero di asino e virus nella cute, 6 si salvarono e 2 morirono. In uno di questi, morto dopo 14 giorni, fu constatato trattarsi di carbonchio tanto al reperto dell'autopsia quanto dai preparati colorati e dai caratteri delle culture in cui era innestato sangue del cuore dell'animale perito. Nell'altro, non ostante tutte le investigazioni, non si riuscì a rilevare la causa della morte.

I due controlli inoculati sotto la cute con l'identico virus e colla medesima quantità decederono dopo 40-67 ore.

TABELLA XIV.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus	Punto della inoculazione	Quantità del siero	Esito	*Osservazioni*
195	1200	$^1/_{20}$ cmc. emulsione patina in 20 cmc. brodo.	Occhio	5 cmc. siero miscela	Morto dopo 3 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
196	1100	»	»	»	» 2 ½ »	»
197	850	»	»	»	» 5 »	»
198	1000	»	»	»	» 3 »	»
199	1100	»	»	»	» 4 »	»
200	1150	»	»	»	Vivo	—
201	1200	»	»	»	»	—
202	950	»	»	»	»	Paralisi treno posteriore ed anteriore dopo 33 giorni - morto.
203 Controllo	1100	»	»	Senza siero	Morto dopo 32 ore	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
204 Controllo	1200	»	»	»	» 38 »	»
205	1000	$^1/_{10}$ cmc. emulsione patina in 20 cmc. brodo.	Cute	4 cmc. siero miscela	Vivo	—
206	980	»	»	»	»	—
207	1150	»	»	»	»	41 giorni dopo l'inoculazione paralisi treno posteriore.
208	1100	»	»	»	»	—
209	1000	»	»	»	Morto dopo 5 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
210	1350	»	»	»	» 8 »	»
211	1200	»	»	»	Vivo	36 giorni dopo l'inoculazione paralisi treno posteriore.
212	980	»	»	»	Morto dopo 6 giorni	Setticemia carbonchiosa: diagnosi anatomica e batteriologica.
213 Controllo	1200	»	»	Senza siero	» 34 ore	»
214 Controllo	1150	»	»	»	» 36 »	»

Il siero anticarbonchioso adoperato per le esperienze sopra riferite era costituito da una miscela di sieri di tre pecore. Nei conigli, trattati con carbonchio nell'occhio, se ne iniettò nelle vene 5 cmc.; in quelli infettati per la pelle 4 cmc. In questi ultimi poi la dose di virus innestata era il doppio di quella adoperata per l'occhio. Non ostante la minor quantità di siero e la doppia dose di virus usati per gli 8 conigli sottoposti all'inoculazione ipodermica, di essi 5 si salvarono. Fra questi uno al 41° giorno fu colpito da paralisi del treno posteriore — che rimase ivi localizzata — senza estendersi ed un altro ugualmente al 36° giorno fu colpito da ugual paralisi. Gli altri 3 perirono per carbonchio in un periodo di tempo che oscillò dai 4 agli 8 giorni dopo l'inoculazione.

I due controlli morirono in 32-38 ore.

Degli 8 conigli trattati con siero e virus nell'occhio nelle proporzioni esposte nelle tabelle, 5 morirono dopo 2-6 giorni, 2 sopravvissero, ed uno colpito al 33° giorno da paralisi del treno posteriore all'arto sinistro, che si diffuse poche ore dopo decedè all'8° giorno dall' inizio di tale avvenimento totalmente paralizzato.

I due controlli trovarono la morte dopo 34-36 ore.

TABELLA XV.

Num. d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus carbonchioso inoculato	Punto della inoculazione	Quantità del siero	Esito	Osservazioni
215	1300	$^1/_{20}$ di emulsione di patina in 20 cmc. di brodo.	Occhio	3 cmc. di siero di miscela.	Morto dopo 3 giorni	Setticemia carbonchiosa. Diagnosi anatomica e batteriologica.
216	950	»	»	»	» $2^1/_2$ »	»
217	1250	»	»	»	» 4 »	»
218	1100	»	»	»	» 2 »	»
219	1350	»	»	»	» 5 »	»
220	1100	»	»	»	» $2^1/_2$ »	»
221	1000	»	»	»	» 3 »	»
222	1000	»	»	»	» 30 »	»
223	980	»	»	Senza siero	» 32 ore	»
224	1200	»	»	»	» 32 »	
225	1100	»	Cute	3 cmc. di siero di miscela.	» 6 giorni	»
226	1400	»	»	»	» 4 »	»
227	1350	»	»	»	Vivo	
228	950	»	»	»	Vivo	
229	1000	»	»	»	Morto dopo 5 giorni	Sett. carb.: d. anat. batter.
230	1000	»	»	»	» 4 »	»
231	1450	»	»	»	Vivo	
232	1400	»	»	»	Vivo	
233	1250	»	»	Senza siero	Morto dopo 36 ore	Sett. carb.: d. anat. batter.
234	1100	»	»	»	» 44 ore	»

In questa ultima serie di esperienze si utilizzò una più scarsa dose di siero (3 cmc.) della miscela e la quantità di virus inoculato fu la medesima tanto per la camera anteriore dell'occhio quanto per la cute.

I conigli trattati con siero e cultura di carbonchio nell'occhio perirono tutti fra 2 e 5 giorni.

I due controlli trovarono la morte entro le 32-38 ore.

Dei trattati con siero e cultura sotto cute 4 morirono di setticemia carbonchiosa e gli altri 4 sopravvissero.

I due controlli decederono dopo 36-44 ore dall'innesto.

*
* *

Come riassunto finale delle inoculazioni di virus carbonchioso e siero immunizzante Sclavo possiamo dire che di 16 conigli infettati per l'occhio con dose variabile di virus e trattati con siero di asino se ne salvarono 7 e ne morirono 9.

Di altri 16 iniettati pure nell'occhio con l'identica quantità di virus e trattati con siero poco efficace (miscela) ed in minor quantità dei precedenti, sopravvissero 3 e 13 perirono. In totale su 32 conigli di questa categoria si ebbero 22 morti e 10 immunizzati : di fronte ai quali stanno altri 32 conigli trattati con varia quantità di siero anticarbonchioso di vario potere e inoculati con cultura di carbonchio sotto cute dei quali riuscirono a salvarsi 21 e 11 perirono per setticemia carbonchiosa.

(*Continua*)

II.

Laboratorio di Istologia e Fisiologia generale
della R. Università di Roma

Polinevrite ricorrente o recidivante a tipo prevalentemente sensitivo.

Dott. SAMUELE SERENI,

assistente e medico-aiuto negli ospedali.

La storia della polinevrite recidivante o ricorrente è di data recente e risale al 1890, anno nel quale l'Eichhorst (1) fece uno studio speciale di questa forma morbosa e le diede appunto tale nome. Ma già antecedentemente, fino dal 1885, il nostro Grocco (2) aveva per il primo riferito e descritto con grande precisione il caso di una cucitrice di ventinove anni, la quale all'età di otto anni aveva sofferto di febbri malariche e che nel marzo del 1880, all'ottavo mese di un allattamento estenuante, dopo uno spavento subìto, era stata colpita da polinevrite amiotrofica, della quale guarì completamente dopo dieci mesi e che recidivò dopo tre anni in seguito ad un nuovo allattamento e spavento.

Così pure altri casi consimili erano stati riferiti dal Minkowski (3) nel 1888 e dalla Déjerine-Klumpke (4) nel 1889.

Ma è soltanto dopo che l'Eichhorst ebbe richiamata l'attenzione sulle recidive della polinevrite che esse sono state descritte a parte e meglio studiate. Egli stesso fece comunicare nel 1891 da una sua allieva, la Mary Sherwood (5), un anno dopo la pubblicazione del suo lavoro, altre due osservazioni di tal genere fatte nella sua clinica di Zurigo.

In seguito altri casi di polinevrite ricorrente sono stati riferiti, ma il loro numero rimane sempre molto limitato ed io, oltre quelli già accennati, non ne ho potuti rintracciare nella letteratura che altri otto e

cioè quelli di Targowla (6), di Sorgo (7), di v. Beesten (8), di Thomas (9), di Rossolimo (10), di J. Schlier (11), di Leslie Jones (12) e quello osservato nella clinica di Spillmann e riferito da Maurice Perrin (13).

Dalle recidive, nelle quali si ripete o in parte o tutto intero o più esteso il quadro morboso della polinevrite, quando già questa era completamente guarita, e talvolta ad intervalli di tempo molto lontani, dobbiamo distinguere le ricadute, le quali non sono altro che l'esacerbazione dei sintomi di tale malattia che accennava già ad un miglioramento, ma che era ancora in corso. Tali ricadute che, come le recidive, possono presentare tutti gli aspetti clinici, ed essere più o meno gravi del primo attacco di polinevrite, non sono altro che o l'esagerazione di quelle oscillazioni che si osservano normalmente nelle nevriti multiple, o il risultato dell'azione sui nervi periferici in via di guarigione della sostanza infettiva o tossica che ha subito un nuovo sviluppo o un nuovo accumulo.

In tutti i casi di polinevrite ricorrente sopra ricordati, il tipo è stato sempre quello motorio o quello misto (sensitivo-motorio) e ciò si deve evidentemente attribuire e mettere in rapporto col fatto già noto che, anche nelle polinevriti non recidivanti, il tipo prevalentemente sensitivo è estremamente raro.

In generale nelle polinevriti i disturbi motori e quelli sensitivi si trovano sempre associati e ciò è facilmente spiegabile dato il miscuglio intimo delle fibre nervose delle due diverse funzioni negli stessi tronchi nervosi: perciò si può dire che, come regola generale, ogni polinevrite è essenzialmente sensitivo-motrice. Ma in alcuni casi rari si verifica il predominio, e secondo alcuni addirittura la localizzazione esclusiva della lesione nevritica o nelle fibre motrici o in quelle sensitive: quindi, secondo la natura del sintoma predominante, si distinguono pure delle polinevriti sensitive o di quelle motrici. Per la minor resistenza delle fibre motrici e per altre circostanze ancora, la funzione maggiormente compromessa è, per lo più, quella motoria e perciò fra queste forme più rare di polinevrite, quella a tipo prevalentemente sensitivo è, come ho detto, addirittura rarissima e direi quasi eccezionale.

Un altro fatto, anch'esso già conosciuto, è quello della maggior rarità delle polinevriti nell'età infantile (se se ne eccettui la paralisi difterica che d'altronde si è resa meno frequente dopo l'uso del siero Behring), e questa constatazione deve, molto probabilmente, essere messa in rapporto col minor affaticamento dei nervi periferici. Il tipo clinico delle polinevriti che si verificano in quest'epoca della vita, non differisce in modo sensibile da quello che si riscontra negli adulti: soltanto, nelle prime, esiste meno frequentemente quell'insieme di disturbi psichici noti sotto il nome di *psicosi polinevritica* di Korsakow.

È appunto in considerazione della grande rarità della polinevrite ricorrente, dell'età giovanile della paziente, della presenza della psicosi di Korsakow non ostante che si trattasse di una bambina, e del non essere finora mai stato descritto un caso di polinevrite recidivante con predominio quasi esclusivo dei disturbi sensitivi, che ho creduto meritevole di pubblicazione la seguente osservazione verificatasi in una giovinetta ancora impubere, la quale presentò una sintomatologia clinica molto interessante e che, come in parecchi altri casi di tal genere, si allontana in molti punti dal quadro morboso abituale della polinevrite.

D'altra parte io ho avuto l'opportunità di poter seguire e studiare la piccola inferma in tutto il decorso ed in tutte le varie fasi della sua malattia, e siccome la conoscevo già antecedentemente, ho avuto anche la possibilità di poter apprezzare il mutamento notevole avvenuto nel carattere di essa. La bambina, oltre che da me, è stata pure ripetutamente esaminata da valorosi ed illustri colleghi, alcuni dei quali versati in modo particolare nello studio delle malattie nervose.

L... S... di circa dieci anni, di famiglia israelita, non ancora mestruata, è di aspetto sano e florido, di costituzione scheletrica regolare e di sviluppo fisico e intellettuale in rapporto con la sua età. È stata sempre una bambina molto studiosa e di carattere calmo, tranquillo, remissivo. L'appetito e le varie funzioni del corpo sono state sempre normali. Fra i genitori non vi è consanguineità nè grande differenza di età; essi sono ambedue viventi, ancora giovani, di aspetto sano e robusto e non sono nè alcoolisti nè sifilitici: hanno altri quattro figli (due maschi e due femmine) tutti viventi e che godono perfetta salute: nessun aborto nè figli morti. La nostra bambina ha dal lato paterno una certa ereditarietà artritica, ed il padre stesso soffre da parecchi anni di una ostinata nevralgia del trigemino, ribelle ad ogni cura.

Essa nacque a termine e fu allattata dalla madre: crebbe benissimo ed ha vissuto sempre in ottime condizioni sia di ambiente che di vitto: non beve vino nè alcoolici e non è esposta nè a cause reumatizzanti nè ad altre influenze che possano in un modo qualunque riuscire nocive. Non ha sofferto mai, nei primi anni di vita, malattie degne di nota: non affezioni glandolari, bronchiali, ossee, articolari, ecc., e soltanto circa sei anni fa fu affetta da morbillo, dopo il quale ebbe delle febbri infettive (?) che si protrassero per parecchi giorni.

Tre anni e mezzo fa, cadendo accidentalmente, si produsse una ferita lacero-contusa, estesa circa tre centimetri, cutanea e senza scopertura dell'osso sottostante, nella parte mediana della regione frontale: tale ferita fu suturata ed in parte guarì per prima intenzione, in parte suppurò ma senza che si avesse ingorgo delle ghiandole linfatiche prossimiori: del resto anche la parte suppurata guarì in pochi giorni.

Ma in questi ultimi tre anni la bambina è stata colta ripetutamente, ad intervalli variabili da dieci a quindici, venti giorni, un mese, da febbri della durata di 24-36 ore. Tali elevazioni di temperatura, che raggiungevano talora altezza abbastanza elevata (39°-39°.5 C.), insorgevano improvvisamente nel più completo benessere ed erano accompagnate da dolore

vivissimo ora in corrispondenza di uno, ora dell'altro arto inferiore (ma più frequentemente in quello di sinistra) nella regione surale e più spesso nel cavo popliteo.

Sembra che qualche volta, ma non in modo costante, tali attacchi dolorosi siano stati preceduti da un certo grado di affaticamento. Di sovente era costretta ad interrompere la passeggiata perchè il dolore ad uno degli arti inferiori, insorto d'un tratto, non solo le impediva di camminare, ma anche di muovere passo, cosicchè era obbligata a farsi trasportare a casa in carrozza e a rimanere poi in letto a riposo. Tale dolore non era accompagnato nè da tumefazione, nè da rossore, nè da calore, nè da altri disturbi locali. Cessato il dolore scompariva anche la febbre e ritornava il più completo benessere: il dolore cessava spontaneamente dopo alcune ore o dopo uno o due giorni, ma era mitigato dalle applicazioni di panni di lana caldi. Nel mese di febbraio del 1901 si ammalò improvvisamente con febbre alta, dolore vivo all'addome in corrispondenza della regione ileo-cecale (tanto da far pensare per un momento ad una appendicite), inappetenza, malessere generale.

Nei giorni successivi perdurò la febbre con andamento continuo-remittente ed insorsero dolori prima agli arti inferiori, poi successivamente all'addome in modo diffuso, alla regione lombare, agli arti superiori, al collo, alle guancie (muscoli masseterici), all'orecchio: tali dolori spontanei, erano violentissimi, tanto da far emettere dei gemiti all'inferma, ma non continui: insorgevano ad intervalli variabili che erano più brevi durante le ore vespertine e durante la notte, e nei periodi di tregua l'ammalata rimaneva in calma perfetta: ora erano avvertiti in una parte del corpo, ora in un'altra. La bambina che giaceva nel letto cogli arti preferibilmente in leggera flessione, procurava di rimanere immobile perchè il più piccolo movimento le risvegliava i dolori. La palpazione anche leggera delle masse muscolari degli arti ed in special modo degli inferiori suscitava vivo dolore ed in queste regioni vi era pure intensa iperestesia della pelle, tantochè anche la pressione delle coperte recava fastidio. Tutti i movimenti erano possibili e normali: non esistevano nè paralisi nè paresi di alcun gruppo muscolare. Tutti gli organi, toracici ed addominali erano in condizioni normali ed anche le loro funzioni erano regolari. Nelle urine non si riscontrò mai presenza di albumina o di glucosio. Normali tutti gli organi di senso specifico.

Tale sintomatologia con alternative di miglioramenti e di accentuazione dei dolori, durò circa un mese; poi i dolori andarono lentamente diminuendo di intensità e di frequenza, la febbre diminuì anch'essa ed in breve tempo tanto gli uni che l'altra scomparvero completamente. Fu curata con antipirina, salicilato di soda, salofene, ma sembrò ritrarre il massimo vantaggio da quest'ultimo medicinale. L'inferma alla fine di tale malattia era notevolmente dimagrata ed in particolar modo le masse muscolari degli arti inferiori erano flaccide e diminuite di volume.

Non si rilevava però una diminuzione apprezzabile della forza muscolare, nè disturbi speciali nello stare in piedi, nella deambulazione, ecc. Andò rapidamente migliorando ed in breve tempo si potè considerare guarita completamente perchè ritornò nelle floride condizioni generali di salute di prima.

Nell'estate del 1901 si recò per un mese e mezzo al mare, ove fece una vita molto attiva (bagni di mare, nuoto, ginnastica, lunghe passeggiate, ecc.) e stette sempre benissimo; soltanto un giorno ebbe una leggera febbre, di breve durata e non accompagnata nè seguita da disturbi

degni di nota nè dai soliti dolori. Questi però si ripresentarono e si ripetettero con i soliti caratteri e collo stesso andamento di prima ad intervalli di tempo un po' più lunghi, nella fine dell'autunno del 1901 e nello inverno seguente.

Il 30 marzo 1902 mentre la bambina si trovava nel più completo benessere e dopo aver mangiato nel pasto del mezzogiorno con appetito ed essere stata durante tutta la giornata vispa, allegra e di buon umore, fu colta nelle ore pomeridiane da febbre alta (39° 5 C.) non accompagnata da altri disturbi, nè da alcun sintoma rilevabile obbiettivamente non ostante un esame accurato e minuzioso (la lingua era rosea, umida, pulitissima: nulla a carico della bocca, retrobocca, tonsille; normali tutti gli organi toracici e addominali). D'altra parte l'inferma non accusava alcun disturbo nè dolori, sia spontanei che provocati dalla palpazione, in alcuna parte del corpo. Fu prescritta una dieta liquida, riposo in letto, ma non fu somministrato alcun medicinale.

31 marzo. Durante la notte la febbre si mantiene sempre elevata, ma l'esame obbiettivo dà, alla visita del mattino, risultato completamente negativo. Il sensorio è perfettamente integro e l'inferma non accusa che una leggera inappetenza. Le urine di peso specifico di poco superiore al normale non contengono nè glucosio, nè albumina, nè indacano. Siccome da due giorni non ha defecato, si prescrive un purgante di mannite che ha discreto effetto.

1 aprile. La febbre persiste sempre sebbene in grado più moderato: persistono pure l'inappetenza più accentuata che nei due giorni precedenti e l'esame obbiettivo sempre ugualmente negativo: durante la giornata ha ripetutamente vomito ed accusa pure lieve dolore all'addome in corrispondenza della regione ombelicale: del resto il ventre è molle, trattabilissimo, non meteorico e la palpazione anche brusca e profonda non accentua i dolori addominali.

2 aprile. Persistendo tali disturbi e la febbre, si prescrive un purgante di calomelano: la temperatura si abbassa alquanto ed anzi la mattina seguente arriva fino a 36° 8 C. Ma nella giornata stessa si ripete più volte il vomito, che si suscita appena l'inferma solleva la testa dal guanciale o quando ingerisce dei cibi. Si ricercano ma non esistono nè rigidità nè dolore alla nuca: nessun sintoma a carico delle pupille e dei movimenti dei bulbi oculari: non sintoma di Kernig, non strie meningitiche. Il polso anzichè raro, è più frequente di quello che dovrebbe essere anche tenendo conto della temperatura e dell'età dell'inferma. La lingua si è ricoperta di una leggera patina bianco-grigiastra, l'inappetenza è ancora più accentuata: le feci emesse in seguito al purgante sono giallo-scure, formate, non molto fetide.

3-12 aprile. Nei giorni successivi compariscono dolori dapprima leggeri e a lunghi intervalli, poi sempre più forti e violenti ed a distanza di tempo più breve, specialmente durante la notte, in principio alla coscia ed alla gamba sinistra, poi all'arto inferiore di destra e lungo la rachide e alla nuca. Tali dolori sono acuti, lancinanti, laceranti, terebranti, spontanei ed intermittenti, ma si risvegliano con la palpazione delle masse muscolari delle regioni suddette e talvolta, ma non costantemente, anche con la pressione dei grossi tronchi nervosi lungo il loro decorso nelle coscie e nelle gambe e specialmente in corrispondenza delle giunture. Negli intervalli di calma, invitando l'inferma a mettersi in piedi sul letto, essa può farlo senza avvertire nè vertigini, nè ronzii, nè si nota sintoma di Romberg: ma non può rimanere a lungo nella stazione eretta e pro-

cura di tenere gli arti inferiori in leggera flessione, perchè altrimenti si suscitano i dolori. L'ammalata è obbligata a rimanere in letto e decombe preferibilmente di lato e con gli arti in flessione. L'allungamento degli sciatici provocato mediante il sollevamento dal piano del letto delle membra inferiori tenute in estensione, mette in evidenza il segno di Laségue, occasionando all'ammalata dei dolori violenti lungo il decorso dei nervi. Nelle estremità inferiori si nota iperestesia cutanea estrema, tantochè l'inferma procura di rimanere immobile nel letto per evitare anche il semplice attrito delle coperte che sebbene non provochi vero dolore le cagiona disturbi penosi. Questa iperestesia è provocata indifferentemente sia dalle impressioni tattili, che da quelle termiche e dolorifiche.

Nella cute delle gambe e del dorso del piede esiste pure un certo grado di secchezza ed un aspetto squamoso.

Nessuna modificazione grossolana della sensibilità tattile, termica e di località, ma occorre far notare che per lo stato dell'inferma tale esame riesce molto difficile. Nessun disturbo funzionale negli organi di senso. Il riflesso cutaneo plantare esiste in ambedue i lati: manca il sintoma di Babinski: i riflessi patellari sono normali a destra e alquanto diminuiti a sinistra: i riflessi cutanei addominali esagerati: il riflesso faringeo conservato.

La temperatura, sebbene non abbia raggiunto mai in questi giorni altezze molto elevate, si è mantenuta sempre al disopra dei 37° C., quantunque per mitigare i dolori sia stato somministrato del salofene ad alte dosi, medicamento che nella malattia precedente aveva giovato appunto a calmare le algie. Persiste pure l'anoressia, il vomito e la frequenza di polso. Non esiste tumore di milza. Esame del sangue negativo per la malaria: prova di Widal e diazoreazione negative. Urine normali per quantità e qualità. Leggera stipsi.

10-20 aprile. I dolori divengono sempre più violenti, quasi continui, e si estendono anche al torace e agli arti superiori. L'inferma si lamenta continuamente nonostante l'applicazione sulle parti dolenti di pomate e linimenti calmanti diversi (pomata di belladonna e mercuriale, pomata morfinata, olio di giusquiamo e cloroformio, olio laudanato, ecc.), e la somministrazione per via interna di sedativi ed analgesici, e talora, specialmente la notte, emette dei gemiti e delle grida strazianti, perchè i dolori diventano insopportabili. Essa tiene preferibilmente le braccia in adduzione, le avambraccia in flessione ad angolo retto sulle braccia, le mani e le dita in estensione e si rifiuta energicamente quando la si invita a muovere gli arti superiori non perchè siano impossibili o limitati in qualche modo i movimenti di tali parti del corpo o esistano delle contratture, ma perchè ciò esacerba le sue sofferenze. Del resto non esiste paralisi e nemmeno paresi notevole di alcun gruppo muscolare: tale ricerca non è stata potuta eseguire in modo dettagliato e preciso per le condizioni dell'inferma; ma si può arguire che la forza muscolare non sia diminuita in modo apprezzabile dal fatto che, avendo voluto applicare alla bambina, contro la sua volontà, un clistere a scopo evacuativo, si deve tenerla in più persone per riuscirvi, e da altri fatti consimili. Anche nelle estremità superiori esiste vivissima dolorabilità alla pressione delle masse muscolari e talora anche dei tronchi nervosi. L'iperestesia cutanea si è estesa anche alla metà superiore del corpo, ma la sensibilità della pelle del viso è normale. Nella parte laterale sinistra del torace a circa due dita al disotto del cavo ascellare, comparsa di un piccolo nodulo, spostabile, sottocutaneo, della grandezza di un piccolo acino di uva, do-

lentissimo alla palpazione e che scompare dopo alcuni giorni. Un altro nodulo simile, anche esso dolentissimo, un po' più grosso del precedente, ma che dura per più breve tempo, compare nel terzo inferiore dell'avambraccio sinistro al suo lato esterno. Compare pure incontinenza di urine, dapprima soltanto di notte, poi anche durante il giorno. Inoltre la bambina che fino a quel momento, negli intervalli di tregua dei dolori rispondeva con calma alle domande che le venivano rivolte, comincia a diventare irascibile, irritabilissima, irrequieta e a presentare dei disturbi amnesici. Per un paio di giorni ha pure viva fotofobia, ma le pupille mediocremente dilatate reagiscono prontamente alla luce, all'accomodazione e al dolore: nessuna paralisi dei muscoli del globo oculare: visione e campo visivo normali: non vi è discromatopsia. Spesso si verifica un alternarsi rapido di arrossamento o pallore del viso, ovvero profusa secrezione di sudore ora in questa, ora in quella parte del corpo, sebbene la febbre non sia molto elevata.

Il polso, variabilissimo per frequenza da un momento all'altro, oscilla da 84 a 164 pulsazioni al minuto primo: d'altra parte l'area di ottusità cardiaca è normale e i toni del cuore sono un po' deboli, ma non accompagnati nè seguiti da rumori o soffi. Il numero dei respiri varia anch'esso da 30 a 46 al minuto primo e si osserva ripetutamente il tipo di respiro di Cheyne-Stokes. La temperatura ascellare presa regolarmente ogni tre ore oscilla fra 37. 1° C. e 38° 5 C.

Salofene, esalgina, tintura di digitale.

21-25 aprile. Prurito intenso alla faccia e al dorso del naso, cosicchè l'inferma è obbligata a grattarsi continuamente. Comparsa di qualche bollicina di herpes zoster in corrispondenza del pomello sinistro. I dolori agli arti inferiori sono un po' diminuiti, ma persistono vivissimi quelli agli arti superiori e lungo la colonna vertebrale; inoltre avverte dolori spontanei violentissimi ai muscoli del collo e della spalla destra. L'inferma grida in modo straziante se si tenta di allungare l'avambraccio sul braccio: prova invece grande sollievo (e domanda quindi insistentemente che le si faccia) dal massaggio leggero, delicatissimo, sfiorando appena leggerissimamente con la palma della mano, la pelle degli arti superiori. Perdurano, ancora più accentuati, l'incontinenza di urine ed i disturbi psichici: maltratta, insulta, scaccia i medici, i genitori e le altre persone di famiglia per le quali abitualmente sente maggior affezione o che le incutono maggior rispetto: inveisce contro tutti quelli che l'attorniano, ricorrendo talvolta anche a vie di fatto (calci, pugni, morsi, ecc.). Comparsa per poco più di 40 ore di un corpicciolo della grandezza di un fagiuolo, spostabile, dolentissimo alla palpazione, nella regione sottoclavicolare sinistra, nella fossetta di Mohrenheim: non vi è arrossamento, ma solo leggera tumefazione della cute soprastante. Insonnia ostinata a causa dei dolori quasi continui. Defecazione spontanea, normale. — Appetito scarso: alimentazione liquida consistente in uova, latte, minestrine. Temperatura oscillante fra 37. 3 C. e 38. 4 C. Polso sempre frequentissimo (da 132 a 164 pulsazioni al minuto primo): respiri 26-43 al minuto: attacchi dispnoici frequenti. Salofene, infuso di digitale, bagni caldi, linimenti e pomate calmanti, clisteri laudanati.

26-27 aprile. Incontinenza di feci. Riflesso patellare diminuito anche a destra. Non esiste formicolio, intormentimento, cianosi, edema, raffreddamento delle estremità, nè atassia, incoordinazione, tremore spontaneo o intenzionale, alterazione del senso muscolare e della nozione di posizione degli arti. Non si notano contrazioni fascicolari isolate nei muscoli: questi

si presentano un po' flaccidi e atrofici e molto dolenti anche quando vi si esercita una leggera pressione e ciò in tutti e quattro gli arti. La dolorabilità alla pressione dei grossi tronchi nervosi accessibili alla palpazione si riscontra in modo incostante. I piedi non pendono flaccidi in posizione di flessione plantare. Nessuna modificazione apprezzabile della sensibilità tattile e termica. Assènza di disturbi trofici gravi. Nessun disturbo funzionale negli organi di senso specifico. Nessuna atrofia o paralisi apparente dei muscoli della faccia. La lingua è protesa bene e non devia da alcun lato: i suoi muscoli, non atrofici, non sono animati da scosse fibrillari; nessun disturbo afasico o anartrico del linguaggio. Deglutizione normale senza rigurgito dalle vie nasali. L'ugola occupa la posizione mediana senza deviazione e si contrae prontamente dietro stimoli meccanici. Assenza completa di stigmate isteriche. E impossibile prendere regolarmente e con precisione la temperatura, le pulsazioni ed i rèspiri per le condizioni psichiche dell'inferma (temp. 37.2 C.-37.7 C., pulsaz. 128-160, respiri 22-34 al minuto primo): per la stessa ragione riesce molto spesso difficile somministrarle il vitto ed i medicamenti; la bambina si inquieta, piange, strepita, grida per un nonnulla.

28-30 aprile. Cessa l'incontinenza di feci. Comparsa sulla parete anteriore del torace di due macchie di vitiligine, l'una di forma presso a poco circolare e della grandezza di una moneta da due centesimi; l'altra, un po' piu grande della precedente ed a contorni irregolari, poligonale. Riflesso patellare quasi scomparso a destra. Aspirina, pomata mercuriale e di belladonna, pomata con mentolo.

1º maggio. L'inferma dice di cominciare ad avvertire qualche volta lo stimolo della minzione, ma perde ancora le urine perchè non può trattenerle. In alcune ore del giorno, sotto l'azione dell'aspirina, la temperatura discende al disotto dei 37º C.; persiste la tachicardia (115-156 pulsazioni al minuto).

4 maggio. Comparsa di un nodulo sottocutaneo, grosso come un cece, dolentissimo anche ad una palpazione leggera ed accompagnato da un leggero edema della cute soprastante, in corrispondenza della punta della scapola destra. I dolori spontanei, specialmente quelli agli arti inferiori, sono molto diminuiti: anche la pressione sulle masse muscolari e sui tronchi nervosi riesce quasi indolente nelle estremità inferiori, nelle quali i movimenti, sia attivi che passivi, sono tutti possibili e normali: non vi è in essi notevole diminuzione della forza muscolare, nè incoordinazione, tremore, atassia. La temperatura si mantiene per quasi tutta la giornata al disotto dei 37º C., e solo per alcune ore arriva ad un massimo di 37.5 C. Il numero delle pulsazioni, sebbene in alcuni momenti arrivi ancora a 148 al minuto primo, in altri discende invece fino a 108; anche il numero dei respiri è diminuito ed oscilla da 23 a 32 al minuto primo.

6 maggio. La bambina durante il giorno non solo avverte ripetutamente il bisogno di urinare, ma può anche trattenere le urine fintantochè le si porge il vaso: durante la notte invece, mentre dorme, ha ancora incontinenza di urine: defecazione normale.

7-10 maggio. I dolori spontanei sono diminuiti d'intensità e di frequenza: ma, se si sospende l'uso dell'aspirina, questi si accentuano di nuovo e la temperatura risale al disopra della normale arrivando anche fino a 37.9 C. Così pure le pulsazioni giungono ancora in alcuni momenti fino a 135 e i respiri a 38 al minuto primo. Tuttavia la bambina può dormire durante la notte per qualche ora di seguito senza essere tormentata dai dolori.

11 maggio. L'inferma avverte regolarmente e sempre il bisogno di mingere e non perde più le urine nè di notte nè di giorno. Ha passato qualche ora seduta sul letto. Muove liberamente ed in modo normale tutti gli arti tranne che quello superiore sinistro nel quale avverte ancora dolori sia spontanei che alla palpazione delle masse muscolari e che perciò essa procura di tenere immobile. Persiste ancora una notevole iperestesia cutanea, ma meno accentuata che nei giorni precedenti. Si può reggere bene in piedi sul letto senza vacillare e senza avvertire nè dolori nè diminuzione apprezzabile della forza muscolare negli arti inferiori. L'appetito va ricomparendo ed ora mangia uova, latte, minestre, cioccolato, somatose, fritto. La lingua va perdendo la patina che la ricopriva.

25 maggio. Nei giorni precedenti ha avuto ripetutamente lievi epistassi. Si nota una accentuata desquamazione forforacea della cute in tutto il corpo ma più specialmente negli arti.

Dopo aver somministrato all'inferma qualche giorno di seguito due grammi di aspirina *pro die*, si va diminuendo tale dose di 25 centigrammi al giorno finchè se ne tralascia completamente l'uso. Con tutto ciò la temperatura rimane quasi sempre al disotto di 37° C. e solo per qualche ora si ha un massimo di 37.4 C.: le pulsazioni oscillano da 96 a 116, i respiri da 22 a 30 al minuto primo. L'appetito è andato sempre più aumentando ed ora mangia abbondantemente. La memoria è ritornata normale ma persiste ancora un notevole grado di irritabilità ed una facile irascibilità. I dolori sono cessati completamente e tutti i movimenti sono possibili in modo normale senza che l'inferma avverta più alcun dolore o fastidio. Essa può eseguire regolarmente e con discreta forza i comuni movimenti di esplorazione semeiotica con le dita dei piedi e delle mani, con le gambe, con le coscie, con le braccia e avambraccia, col capo: cosicchè non si riconosce alcun segno di vera paralisi e neppure di alcuna ben determinata paresi. La bambina è molto dimagrata, diminuita di peso e pallida: la pelle è secca, asciutta, ruvida: il pannicolo adiposo quasi scomparso: i muscoli ipotrofici, flaccidi. I riflessi patellari sono tornati normali in ambedue i lati.

3 giugno. Nei giorni precedenti ha avuto ancora delle leggere elevazioni di temperatura (fino a 37°.7 C.) nelle ore pomeridiane e perciò è stata somministrata di nuovo dell'aspirina. L'inferma comincia ad alzarsi di letto: non si nota alcun disturbo nella deambulazione.

Nei giorni successivi l'inferma è andata sempre più migliorando: tutte le funzioni dell'organismo e lo stato di nutrizione generale sono tornati normali ed in breve si potè considerare completamente guarita. Durante l'estate scorsa (1902) è stata per parecchi mesi in campagna ove ha menato una vita attivissima senza risentirne alcun disturbo e donde è ritornata in condizioni fisiche floridissime. Tornata a Roma ha continuato a stare sempre bene e soltanto verso la metà di dicembre, negli ultimi giorni di gennaio e ripetutamente nel febbraio u. sc. ha avuto di nuovo dei leggeri accenni ai dolori all'arto inferiore di sinistra, senza febbre concomitante e che hanno ceduto subito a qualche grammo di aspirina. Ma debbo far rilevare come, dopo l'ultima malattia, la bambina ha continuato sempre ad essere molto irascibile: inoltre si è verificato in lei un rimarchevole mutamento di carattere, perchè, mentre prima dell'ultima malattia essa, come ho detto, era una bambina calma, tranquilla, molto amante dello studio, ora invece trascura facilmente e senza grande rammarico i suoi doveri e i compiti che le vengono assegnati a

scuola: si irrita, piange, strepita se i fratelli, le sorelle o qualche altra bambina le fa qualche scherzo che non le piaccia: si lamenta di essere perseguitata da tutti e che nessuno le vuole più bene se i genitori le fanno qualche osservazione.

Tenendo presente il modo di iniziarsi della malattia, l'evoluzione dei fenomeni morbosi e la sintomatologia clinica presentata dalla nostra inferma, non rimane a pensare ad altro che ad una affezione acuta che risieda nei muscoli o nei nervi periferici.

L'isterismo si può escludere facilmente, oltre che per altri criteri, per l'assenza completa di qualunque stigmate isterica. Fra le affezioni acute che possono presentare fenomeni analoghi a quelli osservati nella nostra paziente, abbiamo la polinevrite acuta generalizzata, la polimiosite acuta e la trichinosi.

Nella trichinosi, che ora non si considera più come una malattia infettiva nel senso moderno, ma come una malattia da invasione, si possono osservare talora, ad un dato momento, dolori muscolari, impotenza funzionale, disturbi trofici accompagnati da segni di reazione degenerativa, abolizione del riflesso patellare, ecc., ma, oltre che in generale precede un periodo spesso molto lungo di disturbi gastro-intestinali (vomiti, diarrea), si ha pure tumefazione dei muscoli che divengono duri come legno e sono dolenti alla pressione: queste modificazioni attaccano di preferenza i muscoli estensori in modo che le membra si trovano fissate in semiflessione: inoltre vi è edema della faccia e delle palpebre e microscopicamente si può avere la constatazione del parassita.

Sotto il nome di polimiosite acuta è stata descritta una affezione generale febbrile, di origine infettiva o tossica, che colpisce tutti i muscoli del corpo, i quali divengono sede di dolori intensissimi. L'evoluzione clinica di tale sindrome morbosa è analoga a quella della polinevrite acuta generalizzata, alla quale può anche associarsi [*neuromiosite* di Senator (14)].

Ma essa presenta come caratteri speciali la tumefazione, per edema inflammatorio, dei muscoli che sono sede dei dolori, la frequenza di disturbi vasomotori periferici e l'assenza abituale di dolori alla pressione dei tronchi nervosi: inoltre l'anestesia cutanea e l'amiotrofia sono rare e quest'ultima, in ogni modo, è sempre tardiva. Possiamo dunque escludere che nel nostro caso si sia trattato dell'una o dell'altra delle suddette malattie e non resta quindi altra ipotesi che quella di una affezione acuta dei nervi periferici, cioè di una polinevrite. Ed infatti, oltre che tutti i sintomi riscontrati nel nostro caso corrispondono perfettamente al quadro morboso di tale affezione, si sono avuti anche una serie di sintomi che

vengono considerati come propri delle polinevriti stesse, e cioè la sindrome di Korsakow, la partecipazione di nervi cerebrali, ecc. Tenendo conto poi del predominio quasi assoluto dei disturbi sensitivi e del ripetersi dello stesso quadro morboso dopo un lungo periodo di completo benessere, dovremo classificare la nostra osservazione fra quelle di polinevrite recidivante a tipo prevalentemente sensitivo.

Anche in questo caso, come accade talvolta, gli attacchi di polinevrite generalizzata si sono diffusi dal basso in alto e sono stati preceduti da un periodo prodromico con algie spontanee, intermittenti agli arti inferiori. Il primo attacco si verificò quando la bambina aveva otto anni e durò poco più di un mese; il secondo, con un quadro morboso così simile al precedente, sebbene molto più grave, che non è possibile pensare ad una malattia d'un'altra specie, si manifestò a distanza di circa tredici mesi dal primo, e quando la bambina aveva nove anni: durò per circa due mesi e mezzo. In ambedue gli attacchi il tipo fu prevalentemente sensitivo ed i dolori violenti e tenaci hanno dominato la scena morbosa: l'inizio della malattia fu brusco, improvviso, il modo di terminarsi gradualmente regressivo: nell'intervallo vi fu guarigione completa e condizioni di salute ottime per circa sette mesi. Dopo il secondo attacco si è avuto un lungo periodo di tregua, della durata di circa sei mesi, nei quali la piccola inferma ha goduto la più perfetta salute. Ma dalla seconda metà del dicembre ultimo scorso sono ricomparsi di nuovo, ad intervalli variabili, sebbene in grado più lieve e senza febbre, i dolori all'arto inferiore di sinistra. Viene quindi spontaneo e logico il domandarsi se si avrà ancora un nuovo attacco di polinevrite generalizzata e, nel caso affermativo, se esso sarà più o meno grave dei precedenti.

Le recidive nella polinevrite sono, come abbiamo detto, poco frequenti, e più rari ancora sono quei casi nei quali se ne succedono parecchie: perchè esse si producano, occorre anzitutto, come dice il Perrin, che il terreno resti lo stesso con le sue predisposizioni, e dato che esista questo primo fattore, il nuovo attacco può essere provocato sia dal ritorno della stessa causa occasionale (nel caso di Sorgo, la sifilide; in quello di Leslie Jones, l'alcoolismo; in quello di Spillmann, l'umidità, la infezione tellurica), sia da un nuovo contagio diverso dal primo (nel caso di Eglise e Mouraieff, citato da Perrin, il primo attacco fu dovuto a difterite, il secondo a scarlattina; in quello di Monro, il primo attacco fu dovuto a roseola, il secondo ad influenza), sia da altre cause che rimangono dubbie o non sono bene determinabili (casi di Targowla, Rossolimo, Thomas, Schlier, Déjerine-Klumpke). Naturalmente nel caso nostro è impossibile rispondere in modo certo ai suddetti quesiti, ma si può temere una tale eventualità, perchè il ritorno di quelle algie prodromiche

agli arti inferiori, delle quali abbiamo fatto menzione, ci indica che l'agente morboso (la cui natura in questo caso ci sfugge completamente) deve persistere ancora, ed è quindi molto probabile che i nervi della malata, resi ancora più vulnerabili dagli attacchi precedenti e costituenti anzi per tale ragione un terreno predisposto, ne risentano nuovamente l'azione.

Quanto alla gravità e alla durata, dallo studio comparativo dei casi di polinevrite ricorrente finora descritti, risulta come le recidive siano molto raramente meno gravi e più brevi del primo attacco e che invece esse vadano in generale progressivamente aumentando di gravezza e di durata negli attacchi successivi, tantochè in alcuni casi si ha perfino l'esito letale (osservazione di Sorgo). Da tale studio comparativo risulta come la durata dei singoli attacchi può oscillare da un mese ad un anno circa, e che la durata degli intervalli di completo benessere fra i diversi attacchi è ancora più variabile potendo andare da pochi mesi fino a parecchi anni (per es. nel caso di Targowla questi intervalli ebbero la durata una volta di otto, e l'altra di undici anni).

Sembra che la polinevrite recidivante si verifichi indifferentemente e presso a poco con eguale frequenza in ambedue i sessi.

Ho già accennato come nel caso da me riferito la causa etiologica sia del primo che del secondo attacco rimane completamente oscura ed infatti non si può invocare nessuna delle cause della polinevrite ammesse ordinariamente. Non malattie infettive acute o croniche, non avvelenamenti o intossicazioni, non malattie discrasiche o cachettiche, non traumi, non perfrigerazioni o cause reumatizzanti, ecc.: sembra soltanto che qualche volta alcuni degli attacchi di algie agli arti siano stati preceduti da uno strapazzo e affaticamento fisico un po' esagerato. Dovremo quindi ammettere, come fa lo Schlier per spiegare l'etiologia del suo caso, che « probabilmente un'infezione di natura ignota avrà attaccato l'organismo e specialmente gli apparati nervosi: di quale natura possa essere questa infezione ipotetica, se di natura animale o vegetale, non può decidersi ». Lo Schlier fa notare pure a questo proposito come « l'osservazione che la maggior parte degli attacchi si ebbero nel mese di febbraio fanno pensare in qualche modo ad un veleno morboso il quale, analogamente a quello della malaria, viene a maturità e spiega la sua azione solo in alcune stagioni dell'anno ». Credo importante quindi far rilevare come anche nel mio caso ambedue gli attacchi di polinevrite generalizzata si verificarono nei mesi di febbraio e marzo.

Molti autori hanno voluto ravvicinare le recidive che si riscontrano nelle polinevriti a quelle che si verificano nelle emorragie cerebrali, nella sifilide cerebrale ed in molte nevrosi (specialmente nella corea, nella pa-

ralisi periodica dell'oculomotore, nelle paralisi recidivanti del faciale, nelle paralisi intermittenti delle estremità, ecc.): ma su ciò ancora l'accordo non è completo.

Venendo ora all'esame di alcuni dei sintomi principali che sono stati riscontrati nei due attacchi di polinevrite ascendente verificatasi nell'inferma da me studiata, merita in primo luogo di essere rilevata la partecipazione di nervi vitali, quali il vago ed il frenico, come lo dimostrano la tachicardia accentuatissima e persistente per parecchi giorni con cuore in condizioni normali, l'anoressia, la nausea ed il vomito ripetuto, la tachipnea e gli attacchi dispnoici, il respiro di Cheyne-Stokes. La tachicardia viene attribuita dalla maggior parte degli autori a nevrite parenchimatosa del segmento cardiaco del vago ed è stata riscontrata anche nelle nevriti di natura infettiva, ma più specialmente in quelle alcooliche e tanto nei casi afebbrili che in quelli febbrili. Da alcuni questa aumentata frequenza di polso nelle nevriti è stata ravvicinata a quella che si osserva frequentemente nella tabe dorsale (Charcot) e che forse è di origine nevritica. Quantunque questo sintoma si riscontri in generale nei casi più gravi e tale interessamento dello pneumogastrico provochi spesso la morte non solo per le sue conseguenze a carico del cuore, ma anche per le complicazioni infiammatorie polmonari che vengono favorite da questa lesione (come si può verificare anche col taglio sperimentale del nervo), pure la prognosi non deve farsi assolutamente infausta perchè in molti casi si è verificato il ritorno alle condizioni normali dopo un lasso di tempo più o meno lungo.

Nel caso attuale la frequenza delle pulsazioni ha raggiunto un grado veramente notevolissimo, essendosi avuto un numero di pulsazioni di 164 al minuto primo, numero mai raggiunto in nessuno dei casi citati nella letteratura: ed un fatto che non ho trovato notato in nessuna delle descrizioni dei casi di tachicardia verificatisi in individui affetti da polinevrite e che ho riscontrato invece nel mio, è che il numero dei battiti cardiaci era variabilissimo da un minuto all'altro e ciò senza che altre cause estranee potessero spiegare un tale mutamento. La digitale, somministrata per parecchi giorni di seguito, sia in forma di tintura che di infuso, i bromuri ad alte dosi, la valeriana, ecc., si sono mostrate assolutamente inefficaci non solo per vincere ma nemmeno per moderare la tachicardia. Anche la dispnea e la tachipnea si debbono attribuire ad una alterazione nevritica dei nervi frenici, ed infatti tale lesione è stata confermata più volte anche anatomicamente.

Un altro sintoma che nella polinevrite è incostante e che nel mio caso si è presentato non solo in ambedue gli attacchi di polinevrite generalizzata ma anche in quasi tutti gli attacchi prodromici di algie agli

arti inferiori, è la febbre. Essa può dipendere talora da disturbi gastro-intestinali o reumatici, da tubercolosi, da tifo addominale, ecc., ma in alcuni casi non si rinviene altra causa della febbre che la nevrite multipla infettiva. L'elevazione di temperatura raggiunge alcune volte anche i 40° C. e può essere accompagnata da delirio, ma sebbene in generale esista nelle forme acute a decorso rapido ed invadente, pure non vi è alcun rapporto fra la gravezza e l'estensione della polinevrite e la febbre, perchè questa può mancare completamente anche in casi nei quali si è avuto un decorso rapido ed un esito letale. Nella nostra inferma la febbre che al principio degli attacchi è salita rapidamente fino a 39. 5° C., è discesa poi nei giorni successivi per mantenersi in grado mite e con andamento continuo remittente fino al termine degli attacchi.

Nel secondo attacco di polinevrite generalizzata verificatosi nella nostra bambina si è avuto anche la comparsa di disturbi psichici. Già nel 1884, Charcot (15) aveva richiamata l'attenzione sull'esistenza di disordini della memoria di aspetto particolare che egli voleva considerati come caratteristici della polinevrite alcoolica, ma prima del Korsakow i fenomeni psichici concomitanti alle polinevriti non erano stati debitamente apprezzati, non perchè essi fossero sfuggiti ai diversi osservatori, ma piuttosto per la ragione che da principio si tendeva a considerarli come una complicazione accidentale, giudicandoli più o meno come un reperto accessorio. E perciò che, quando Korsakow in parecchie sue pubblicazioni, prima in russo nel 1887 e poi in tedesco nel 1889 e negli anni successivi (16), descrisse come caratteristica della polinevrite la così detta *psicosi polinevritica* o *cerebropathia psychica toxaemica*, la sua opinione fu accolta con sorpresa, perchè l'associazione di una lesione polinevritica e di disturbi cerebrali parve singolare. Ma questi quadri clinici risvegliarono l'attenzione e l'interesse degli psichiatri e dei neuropatologi e ben presto numerose osservazioni confermarono la giustezza e la realtà dell'opinione dell'alienista di Mosca. La sindrome di Korsakow può esistere negli alcoolisti senza che si abbia in essi alcun fenomeno polinevritico: d'altra parte si possono pure osservare dei disturbi psichici analoghi anche in conseguenza di malattie infettive, di diarree ostinate e persistenti, del colera, di traumi e tumori cerebrali, di intossicazione ossicarbonica, ecc.; ma Korsakow e i suoi allievi ritengono che i sintomi neuritici, quantunque ridotti al minimo grado, non manchino mai completamente.

La cerebropathia psychica toxaemica è relativamente abbastanza rara, ma è più frequente nelle polinevriti alcooliche, sebbene si riscontri anche in quelle di natura infettiva e discrasica.

I disordini psichici, che si manifestano specialmente durante la notte,

secondo l'origine diversa e secondo la gravità delle polinevriti possono presentarsi in forma varia. In alcuni casi più leggeri si ha mutamento di carattere, grande irritabilità con conoscenza integra, facile esauribilità del cervello, insonnia, idee coatte, fobie, una paura indeterminata nella espressione, ecc. Nei casi più gravi si sviluppa uno stato di eccitazione e confusione mentale con delirî, irrequietezza, atti impulsivi, allucinazioni, ecc.; in generale si ha una caratteristica amnesia, che si riferisce specialmente alla memoria recente, mentre è conservata quella lontana. Fra questi due tipi estremi di complessi sintomatici si hanno le più svariate forme di passaggio. Questi stati possono o guarire o passare alla forma cronica, ma anche in questo caso la prognosi non è assolutamente infausta: molto di rado la guarigione completa della psicosi precede quella della polinevrite, ma per lo più la sua durata è più lunga perfino di due o tre anni: talora si ha il passaggio alla forma di demenza o la morte. In ogni modo la psicosi costituisce sempre l'indice di una polinevrite grave.

Secondo Korsakow ed altri i disturbi psichici e le lesioni nevritiche sono dovute alla stessa causa e non sono che due manifestazioni spesso congiunte, ma talvolta anche isolate, della stessa origine, la quale è per solito di natura tossi-infettiva.

La natura diversa delle sostanze tossiche circolanti nel sangue spiegherebbe la ragione per la quale in alcuni casi sono affetti soltanto i nervi periferici, in altri invece anche il cervello: così per es. la psicosi si riscontra molto spesso nelle nevriti alcooliche, mentre non è stata mai notata in quelle che seguono la difterite. Sembrerebbe che i disturbi psichici dovessero durare soltanto finchè le tossine agiscono sulle cellule e che una volta eliminate le sostanze tossiche anche i disturbi cerebrali dovessero scomparire: invece, come abbiamo già notato, lo studio dei casi osservati ci prova il contrario e *a priori* se ne potrebbe indurre che queste tossine avessero causato una alterazione materiale delle cellule della corteccia cerebrale non riparabile da un momento all'altro, anche ammesso che essa sia completamente riparabile. Queste lesioni materiali esistono veramente, ma non sempre, ed è appunto sulla constatazione di queste lesioni anatomiche cerebrali che è fondata la denominazione di cerebropathia psychica toxaemica data alla sindrome di Korsakow, detta pure dal Pierret *neurocerebrite tossica.* Molti però non accettano le vedute del Korsakow e credono che la comparsa delle alterazioni psichiche negli individui affetti da polinevrite si debba mettere in rapporto col grave deperimento generale dell'organismo. Nel nostro caso i disturbi psichici, che sono stati di media intensità, perdurano ancora attualmente, sebbene

in grado minore, quantunque siano trascorsi circa dieci mesi dalla cessazione dei sintomi neuritici.

Per quello che riguarda l'incontinenza di urine e di feci che si sono riscontrate nel nostro caso, fino a poco tempo fa si riteneva come regola generale che le polinevriti non fossero mai accompagnate da disturbi a carico degli sfinteri e si considerava appunto come criterio diagnostico di gran valore quello dell'assenza di disturbi di innervazione della vescica e del retto per differenziare le polinevriti dalle poliomieliti e da altre affezioni midollari. Alcune incontinenze di urine e di feci negli individui affetti da nevriti multiple si debbono certamente attribuire ai disturbi psichici concomitanti, per la mancanza che ne consegue di attenzione e di memoria da parte del malato.

Ma in questi ultimi anni sono state riferite delle osservazioni, fatte da autori competenti, di polinevriti tipiche nelle quali, pur con uno stato intellettuale perfetto, gli infermi presentavano dei disturbi della minzione (disuria, ritenzione, incontinenza). Ciò non deve recare meraviglia, poichè le ricerche più recenti hanno dimostrato che la polinevrite, molto più spesso di quello che prima si credeva, si accompagna ad alterazioni e mutamenti anatomici del midollo spinale. Ma in alcuni casi (Francotte [17], Thomsen [18]) nei quali insieme ad altri sintomi polinevritici vi era stata perdita involontaria di urine ed incontinenza di feci, ovvero dapprima ritenzione e poi incontinenza di urine, si riscontrò anatomo-patologicamente il reperto abituale delle polinevriti e integrità del midollo in tutte le sue parti anche all'esame microscopico. Nel nostro caso, quantunque manchi il controllo anatomo-patologico, pure si può con certezza assicurare che l'incontinenza di urine e di feci non debbano essere attribuite allo stato mentale dell'inferma, perchè, quando cominciò il miglioramento dell'attacco polinevritico, essa avvertiva benissimo lo stimolo ad urinare e lo diceva, e non ostante ciò perdeva le urine perchè non poteva trattenerle e non si arrivava in tempo a porgerle il vaso.

Fra i disturbi trofici, vasomotori e secretori (iperidrosi, desquamazione forforacea dell'epidermide, prurito intenso alla faccia e al dorso del naso, pallore e arrossamento del viso) che si sono riscontrati nella nostra malata, meritano una speciale menzione la presenza dell'*herpes zoster* sulla guancia sinistra e delle chiazze di *vitiligine* sulla parete anteriore del torace. Infatti l'herpes zoster è stato osservato così raramente nelle polinevriti che il Remak (19), nel suo dettagliatissimo lavoro sulle nevriti e polinevriti, dice che il caso riferito da Brissaud di zoster intercostale in una nevrite alcoolica atassica deve ritenersi addirittura come eccezionale.

Il vitiligo poi non è stato mai notato in nessuno dei casi di nevrite

multipla finora descritti, ed i vari autori che hanno trattato delle alterazioni della cute in tale malattia non ne fanno nemmeno menzione.

Un sintoma che è stato ritenuto per qualche tempo come patognomonico delle polinevriti e che invece nel nostro caso si è riscontrato in modo molto incostante, è quello della dolorabilità alla pressione dei grossi tronchi nervosi. Già il Leyden (20) nel 1880, nel primo abbozzo del quadro morboso delle polinevriti spontanee, aveva notato come un sintoma quasi costante e più distinto che la iperestesia della cute soprastante era quello della dolorabilità alla pressione dei muscoli affetti, ed aveva accennato pure al fatto che talvolta i nervi, in vicinanza delle articolazioni, erano dolenti alla palpazione. Ma fu l'Oppenheim (21) nel 1884 che richiamò l'attenzione specialmente su quest'ultimo sintoma che da allora è stato considerato sempre più come necessario nelle polinevriti.

In seguito Rosenheim (22) fece rilevare come, mentre molto spesso i nervi apparivano durante la vita molto dolenti alla pressione in alcuni punti, anatomicamente non vi si poteva poi riconoscere alcun mutamento. Le numerose osservazioni di Eisenlohr (23) e quelle isolate di altri autori (Sorgo, Schlier, ecc.) dimostrarono che la dolorabilità alla pressione dei tronchi nervosi è molto incostante e che è molto più rara di quella dei muscoli: anzi il Sorgo ha trovato da un lato neurite con paralisi ed atrofia senza dolore alla pressione e dall'altro dolore alla pressione senza disturbi motori in corrispondenza dei nervi colpiti. Nel nostro caso, mentre i dolori alla palpazione dei tronchi nervosi sono stati molto incostanti, quelli invece alla palpazione dei muscoli affetti sono stati molto accentuati e si sono riscontrati pure degli ingrossamenti nodosi dolentissimi lungo il decorso di alcuni nervi.

Nel riferire l'anamnesi della nostra piccola inferma ho creduto opportuno accennare al fatto che essa appartiene a famiglia israelita, perchè è noto con quale straordinaria frequenza, per ragioni varie che non starò qui ad indagare e discutere, si verifichino tutte le malattie nervose nella razza ebrea. Charcot diceva a tale proposito che è specialmente negli israeliti che si può studiare la patologia del sistema nervoso, perchè è la razza di Israele che fornisce dei soggetti adatti in modo particolare per tale studio.

Ed ora poche parole riguardo alla cura nel nostro caso. Non può parlarsi di un vero trattamento profilattico, prima di tutto perchè in molti casi le cause delle nevriti multiple si sottraggono ad una cura profilattica sicura e poi perchè in questo caso la causa etiologica ci sfugge completamente.

Dobbiamo quindi limitarci, per procurare di evitare una nuova recidiva, a migliorare la nutrizione generale e specialmente quella del si-

stema nervoso, a favorire la crasi sanguigna con una alimentazione adatta, con aria pura, con una igiene appropriata, evitando gli alcoolici e qualunque altra causa occasionale, con una igiene psichica e morale opportuna. Inoltre ho procurato di far sì che la bambina non lasciasse troppo presto il letto dopo l'ultima malattia, e che in seguito non si assoggettasse a fatiche intellettuali e fisiche eccessive. Quanto agli attacchi di polinevrite generalizzata, sebbene non possediamo per combatterli alcun rimedio specifico, pure non ho trascurata la cura sintomatica che ha sempre una grande importanza. Ho quindi ricorso, oltre che al riposo assoluto in letto, agli analgesici, agli ipnotici, agli impacchi e ai bagni caldi, al massaggio: ho procurato di far mantenere la camera nella quale giaceva l'inferma ad una temperatura costante e piuttosto calda e di evitare le impressioni di freddo. Ho pure cercato di favorire la diaforesi (mezzo col quale anche Oppenheim ha ottenuto ottimi risultati) ed ho ricorso prima al salicilato di soda ed al salofene, poi nel secondo attacco anche all'aspirina. Quest'ultimo medicamento mi ha dato dei risultati veramente ottimi e rapidi, sia per abbassare la temperatura, sia, e più ancora, per lenire i dolori. È appunto all'aspirina che ho fatto appello con successo per interrompere gli attacchi dolorosi alle estremità inferiori che sono ricomparsi nell'inferma in questi ultimi mesi. La quantità massima di aspirina da me data alla nostra bambina è stata di due grammi nelle ventiquattro ore, ed ho preferito di somministrarla in dosi molto frazionate, perchè la sua azione, specie quella analgesica, potesse esplicarsi in modo più continuo. Dato l'effetto veramente suggestivo che io ne ho ottenuto, credo consigliabile di ricorrere a tale medicamento anche in altri casi di polinevrite.

BIBLIOGRAFIA.

1. Eichhorst. *Recidive bei Polyneuritis.* Correspondenzbl. f. Schweizer. Aerzte, September 1890.
2. P. Grocco. *Contribuzione allo studio clinico e anatomo-patologico della neurite multipla primitiva.* Annali universali di medicina e chirurgia, parte originale, vol. 271, fascicolo 811. Milano, gennaio 1885.
3. Minkowski. *Beiträge zur Pathologie der multiplen Neuritis.* Mittheilungen aus der med. Klinik in Königsberg, 1888.
4. M.me Déjerine-Klumpke. *Des polynévrites en général et des paralisies et atrophies saturnines en particulier.* Thèse Paris, 1889.
5. Mary Sherwood. *Polyneuritis recurrens.* Thèse Zurich, Virchow's Archiv, Bd. 123, pag. 166, 1891.
6. Targowla. *Polynévrite récidivante, envahissant des nerfs craniens et diplégie faciale.* Revue neurologique, n. 16, pag. 465, 1894.
7. Joseph Sorgo. *Beitrag zur Kenntniss der recurrirenden Polyneuritis.* Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXXII, Suppl-Heft., pag. 223-255, 1897.

8. v. Beesten. *Ein Fall von Polyneuritis recurrens.* Inaug. Dissertat. Göttingen, 1898.
9. Thomas. *Recurrent polyneuritis.* Philadelph. med. Journal, n. 20. Journ. of nerv. a. m. dis., 1898, pag. 343.
10. P. Rossolimo. *Sur une forme récurrente de la polynévrite interstitielle hypertrophique de l'enfance avec particip. du n. mot. ocul. ext.* Soc. Neurol. Moscou, séance du 29 février 1899 et Revue neurologique, 1899, pag. 558.
11. J. Schlier. *Recurrirende Polyneuritis.* Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 37, pag. 96, 1899.
12. Leslie H. Jones. *A case of recurrent alcoholic peripheral neuritis.* Manchester, British medical Journal, April 13, 1901.
13. Maurice Perrin. *Des polynévrites.* Paris, librairie J. B. Baillière et fils, 1901, pag. 90.
14. Senator. *Ueber acute multiple Neuritis und Myositis.* Deutsche med. Wochenschrift, n. 23, 1888.
— *Ueber acute und subacute multiple Neuritis und Myositis.* Zeitschrift f. klin. Med., vol. XIV, pag. 61, 1888.
— *Ueber acute Polymyositis und Neuromyositis.* Conferenza tenuta nella seduta di medicina interna della 65ª adunanza della Società dei naturalisti e medici tedeschi. Deutsche med. Wochenschr., n. 39, 28 settembre 1893.
15. Charcot. Gaz. des hôpitaux, agosto 1884.
16. S. Korsakow. *Eine psychische Störung, combinirt mit multipler Neuritis (Psycosis polyneuritica s. Cerebropathia psychica toxaemica).* Zeitschr. f. Psychiatrie u. gerichtl. Medicin, Bd. 46, S. 475, 1890, e C. R. du Congrès de méd. mentale. Paris, 1889.
Id. *Ueber eine besondere Form psychischer Störung, combinirt mit multipler Neuritis.* Archiv f. Psychiatrie, Bd. XXI, S. 669, 1890.
Korsakow u. Serbski. *Ein Fall von polyneuritischer Psycose mit Autopsie.* Archiv f. Psychiatrie, Bd. XXIII, S. 112, 1892.
17. Francotte. *Contribution à l'étude de la névrite multiple.* Revue de Médecine, pag. 377, 1886.
18. Thomsen. *Zur Klinik und pathologischen Anatomie der multiplen Alkoholneuritis.* Archiv f. Psychiatrie, Bd. XXI, pag. 806, 1890.
19. Ernst Remak. *Neuritis und Polyneuritis in specielle Pathologie und Therapie* herausgegeben von dott. H. Nothnagel, Bd. XI, Th. III, Abth. IV, H. II, pag. 376, 1900.
20. Leyden. *Ueber Poliomyelitis und Neuritis.* Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. I, S. 387-435, 1880.
21. H. Oppenheim. *Ueber zwei Fälle, welche unter dem Symptomenbild der multiplen Neuritis verliefen und in unvollkommene Heilung ausgingen.* Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 36, S. 561, 1884.
22. Th. Rosenheim. *Zur Kenntniss der acuten infectiösen multiplen Neuritis.* Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten, Bd. XVIII, S. 782, 1887.
23. C. Eisenlohr. *Ueber acute Polyneuritis und verwandte Krankheitsformen, mit Rücksicht auf ihr zeitliches und örtliches Auftreten.* Berliner klin. Wochenschr., N. 42, S. 781, 1887.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
(Direttore Prof. G. TIZZONI)

Varietà nevrotossica dello pneumococco del Fränkel

Ricerche del Dott. LUIGI PANICHI, Aiuto.

(Continuaz, vedi fasc. 7).

Azione patogena.

Il virus nostro dispiega la maggiore azione patogena quando è coltivato in sangue defibrinato di coniglio o nel brodo di speciale composizione. Ed è a notarsi che mentre in quello si attenua col trascorrere del tempo magari in pochi giorni, ritorna virulento appena se ne faccia il trasporto dalla matrice in sangue, non più recente, in brodo nostro opportunamente alcalinizzato. Servendoci di questi due mezzi nutritivi, ma più specialmente del brodo, abbiamo provato l'azione del germe negli animali da laboratorio.

Fra questi si dimostrarono insensibili il *cane* iniettato sotto cute o in circolo con dose proporzionata al peso dell'individuo; la *cavia* (abbastanza sensibile per lo pneumococco del Fränkel) nella quale la infezione fu portata nel tessuto sottocutaneo, o nel cavo addominale o in circolo; il topo bianco (mus musculus albinus) infettato nel cavo addominale o sotto la pelle: mentre il coniglio di controllo in queste esperienze (del peso di gr. 1,500) moriva in 24 ore con dose di cm. 0.50 dello stesso virus che serviva per le prove or ora ricordate, cioè con dose eguale a quella ogni volta usata senza effetto per la cavia e per il topo bianco.

Il coniglio costantemente reagisce; e la reazione è proporzionata alla potenza, alla dose della coltura adoperata, alla sede in cui si pratica l'infezione. Questa si svolge più rapida se il virus fu depositato nel cavo dell'addome: sempre meno rapida se la coltura fu introdotta *nelle vene, sotto la dura madre cerebrale, nella trachea, nelle fosse nasali, sotto la cute.* Anche in rapporto alla sede esiste una diversità di comportamento fra il nostro microrganismo e lo pneumococco del

Fränkel. Il quale, come io stesso ho potuto confermare con apposite esperienze di confronto, con dosi uguali di virus uccide il coniglio quasi nello stesso tempo tanto se introdotto in circolo quanto se iniettato sotto cute; mentre il germe da me studiato, anche se possiede la più alta potenza, introdotto sotto cute richiede per agire dose molto superiore a quella attiva in circolo.

Negli animali che ebbero la coltura del nostro virus per via ipodermica non fu mai possibile constatare flogosi purulenta, nè edema sottocutaneo, il quale non manca invece per lo pneumococco del Fränkel (varietà comune, edematogena del Foà) che ci servì di paragone.

Per lo studio della sintomatologia del quadro morboso, che il virus determina nel coniglio, preferimmo infettare l'animale per la via sanguigna, introducendo la coltura nella vena marginale dell'orecchio. La malattia a seconda della virulenza della coltura e della quantità iniettata può decorrere acutissima o cronica; con tutti i gradi intermedi: a virus più forte e alle dosi più generose corrisponde naturalmente la infezione più grave.

Distingueremo, per più facile illustrazione dei fenomeni, una infezione acuta da contrapporsi alla cronica; fra l'una e l'altra ricorderemo la sub-acuta: per ciascuna forma sarà indicato il quadro anatomopatologico che l'accompagna.

Infezione acuta. — Può essere determinata da esigue quantità di virus, tanto da seguire, nei casi di maggiore virulenza del medesimo, alla iniezione endovenosa di cmc. 0.1-0.2 di coltura in brodo nostro.

Già a mezza ora, un'ora dopo la praticata introduzione del germe in circolo, mentre l'animale non dimostra ancora di essere malato, può constatarsi l'incipiente elevarsi della temperatura, preceduta spesso da un abbassamento di questa più o meno sensibile. L'aumento di calore è progressivo e in poche ore, che in media variano fra 4-6 ore, raggiunge un massimo di 40°-41°. Nell'acme della febbre o talora prima di esso la sintomatologia del processo morboso è per lo più completa.

L'animale si mostra meno vivace del solito, schiva la luce, preferisce gli angoli oscuri della gabbia nè da essi quasi mai si muove; mangia poco o rifiuta ogni cibo; è rannicchiato, raggomitolato, col pelo irto; appare sonnolento, cogli occhi che sembrano appannati, semichiusi per abbassamento delle palpebre e per rialzamento del pelo che li circonda. L'affanno è pronunziatissimo. In altri casi, e per lo più in quelli nei quali alla sezione si hanno gravi localizzazioni negli organi addominali, il coniglio anzichè essere contratto come palla giace col ventre a terra, colle orecchie appoggiate sul dorso, in uno stato di flaccidezza, dimostrando vera ambascia. Se si costringe a muoversi, cammina lento quasi fosse istupidito; compiendo manifesto sforzo coi muscoli del dorso per sollevare gli arti posteriori, che non vengono distesi completamente ma sono rattratti. Se invece dello stato spastico predomina quello della flaccidezza, il treno posteriore rimanendo sempre paretico, l'animale cammina strisciando gli arti posteriori.

La diarrea, che può cominciare presto, non manca quasi mai negli ultimi stadi della malattia; per lo più le feci sono giallastre, ma talora divengono scure, sanguinolenti. In ragione di questa perdita di liquido per l'intestino, l'animale

dimostra inestinguibile sete; tanto che non abbandona il recipiente in cui è contenuta l'acqua, nella quale il muso è quasi di continuo bagnato e in permanenza sono immersi gli arti anteriori. Può aversi emissione di urina di color rossastro, perchè ricca di sangue; con cellule renali, cilindri granulosi e ialini, con germi specifici abbondantissimi.

Le condizioni ricordate presto si modificano; perchè la temperatura, raggiunto il suo massimo, inizia una discesa rapida, che va oltre il limite fisiologico, e lo sorpassa per progredire nei gradi di una ipotermia sempre maggiore, nella quale la morte avviene in 15-24 ore dalla praticata infezione: anche gli altri sintomi morbosi generali e locali cambiano aggravandosi. Si verificarono casi in cui la malattia fu fulminante perchè non durò più di 10-12 ore. Ma prima che la vita finisca può occorrere di osservare che il coniglio, mentre sempre più istupidito sembra dorma, ad un tratto fa uno scatto con stiramento della testa indietro ed in alto; quindi si slancia in avanti e corre per pochi secondi con rapidità quasi rotolandosi tanto è impacciato nei movimenti: alfine cade sul fianco, presenta contrazioni toniche cloniche di tutti gli arti, rigidità del dorso, opistotono, emette qualche grido e muore.

Alla sintomatologia descritta possiamo aggiungere altri fatti se si spinge la ricerca all'esame del sangue durante lo svolgimento del processo morboso; sia in rapporto alla sorte che i germi incontrano in presenza dei leucociti, sia in rapporto agli elementi figurati del sangue stesso. Con assoluta costanza, accertata per tutti i fatti di cui si fece menzione nel quadro clinico, esaminando una goccia di sangue previa colorazione col bleu di Löffler, non si riesce a scorgere qualche germe nelle prime ore dopo praticata l'infezione; invece più tardi dentro i leucociti, per lo più polinucleati neutrofili, si distinguono piccoli granuli che ricordano coppie di microrganismi i quali in seguito si mostrano sempre più definiti, più numerosi mentre la distruzione del globulo bianco progredisce fino ad essere completa. Colla rovina del leucocito i germi riconquistano la libertà e poco dopo comincia l'abbassamento della temperatura, che preannunzia la fine prossima dell'animale.

Interessante è la reazione del tessuto sanguigno sotto l'influenza della malattia di cui ci occupiamo: e sebbene sia mio intendimento di trattarne in altra pubblicazione considerando gli stati di vaccinazione, immunità e sieroterapia, pure non posso omettere di ricordare che col contaggio dei globuli (coll'apparecchio di Thoma-Zeiss) si constata nella prima fase del processo morboso un considerevole aumento di globuli bianchi fino a raggiungere una cifra doppia di quella normale (graf. I): ogni specie di leucociti diviene più numerosa, ma prevalgono sempre i polinucleati neutrofili. A questo aumento succede immediata diminuzione (anche oltre il limite normale) delle cellule bianche sanguigne; che si verifica prima di una corrispondente distruzione di emazie la quale ha luogo nella seconda fase della malattia, quando è pure possibile constatare una differenza in meno (anche oltre la metà, da 87 per cento al 37 per cento) dell'emoglobina, calcolata coll'emometro del Fleischl.

La perdita in peso durante la breve malattia, in conigli di kg. 1-1.5, oscillava fra 50-100 gr.

Alla sezione di questi animali, mentre era raro a rinvenirsi liquido, che per altro talora fu emorragico, nella pleura, con frequenza si trovavano emorragie sottopleuriche nel polmone, varie per grandezza, perchè fra quelle puntiformi risaltavano altre ampie, come lenticchia, e talora confluenti in modo da essere considerate quali veri infarti: su queste chiazze la pleura era opacata. Emorragie si produssero sul pericardio, nel cui sacco non mancarono versamenti emorragici. Solo quando le lesioni erano più gravi e più diffuse, le emorragie puntiformi comparvero sulla trachea e sul timo. Le alterazioni negli organi del cavo addominale furono anche più frequenti di quelle a carico degli organi del torace. La sierosa peritoneale non venne risparmiata quasi mai: variò il suo modo di reagire dando luogo ora a semplice produzione di fibrina che si accumulava di preferenza intorno alla milza, al fegato; ora riversando nella cavità liquido citrino, sieroso, emorragico più o meno abbondante.

Il fegato spesso assumeva in modo evidente un aspetto variegato a causa della presenza di chiazze giallo-grigiastre per degenerazione, frapposte ad altre rosso-scure per congestione venosa. Le stesse apparenze ricordate per la superficie esterna si ritrovavano su quella di taglio. L'organo aveva diminuito la sua consistenza normale, sì che era friabile: a seconda poi che predominavano i fatti di degenerazione e lo stato congestivo, al taglio la glandola lasciava fuoriuscire poco o molto sangue.

La milza presentava variazioni nel volume e nel colore. Sebbene nell'andamento acuto, ma non fulmineo della malattia, si siano verificati i più grandi tumori dell'organo, fino a raggiungere 5-6 volte il volume normale, pure quando l'animale soccombeva prestissimo all'infezione si riscontrava aumento della glandola in tutti i diametri, turgidezza dei vasi, colore rosso-scuro, bruno. Al tatto la consistenza era accresciuta; al taglio si aveva scarsissimo scolo di liquido sanguigno: sulla superficie di sezione, appena umida, i follicoli di Malpighi erano difficilmente distinguibili.

I reni spesso erano un po' ingrossati ed avevano alla superficie esterna una colorazione bluastra diffusa o a chiazze: talora mostravano emorragie sotto la capsula; di questa venivano spogliati con facilità. Alla sezione dell'organo, meno consistente del solito, si notava colorito rosso-scuro, stato edematoso, abbondanza di sangue; la sostanza corticale appariva aumentata di volume, con glomeruli di Malpighi poco visibili, sporgente sulla superficie del taglio, di colore giallo-grigiastro, mentre nella sostanza midollare si distinguevano strie rosso-scure. Per contro, in alcuni casi, aperto il rene, questo appariva pallido e povero di sangue.

L'intestino dimostrò sempre un risentimento, dai gradi più lievi ai più gravi, ed in tutta la sua estensione. Dall'iperemia semplice dei vasi nelle pareti intestinali e nel mesenterio, si giungeva alle emorragie sottomucose e sottosierose, puntiformi, talora più grandi, possibili a ritrovarsi nel duodeno, ma più frequenti nel tenue e grosso intestino, specie nell'ultima parte di questo. Le placche del

Peyer si ingrossavano; e per la tumescenza loro erano riconosciute anche sotto la sierosa dell'intestino, che veniva rialzata, come dischi a contorni ben netti, rilevati, rossastri, perchè appunto in tutto lo spessore della placca si verificava spandimento di sangue per emorragie puntiformi, le quali talora si aprivano sulla superficie della placca stessa. Il contenuto dell'intestino era fluido, grigio-giallo, spesso sanguinolento: vi si dimostravano germi liberi. Quanto più pronunziate apparivano le lesioni del tubo digerente, tanto più facilmente si rinvenivano tumefatte le glandole meseraiche, che talora mostravano punti rossastri per emorragia.

Nei casi in cui il reperto anatomo-patologico era più abbondante, anche sotto le fascie aponeurotiche dei muscoli, di preferenza lo psoas, si trovavano focolai emorragici di varia grandezza che si ripetevano sulla parete della vescica urinaria e, qualora l'animale che sopportava la infezione apparteneva al sesso femminile, fin sulle trombe di Falloppio. Nel sangue aspirato dal cuore i germi specifici erano spesso abbondanti.

Infezione sub-acuta. — La gravezza dei sintomi e la molteplicità delle lesioni, ricordate per la forma acuta, si mostravano già diminuite quando la malattia si prolungava per due giorni; e la diminuzione si faceva sempre più evidente con la maggiore lentezza del processo morboso; il quale, quando il coniglio infettato sopravviveva ancora oltre il decimo giorno, cessava di essere rappresentato da una sindrome speciale per ridursi ad un disturbo semplice, magari transitorio, completamente riparabile.

Ma se la diversità delle manifestazioni in questa forma sub-acuta della malattia era apprezzabile in modo da dare al processo un carattere tutto proprio; pure si mantenevano della stessa natura, solo variando nel grado. Anche qui il primo effetto ad osservarsi in seguito alla iniezione del virus, incapace di dare la morte in breve tempo perchè deficiente in quantità o perchè attenuato, si riferiva alla temperatura. Questa non dimostrava un movimento immediato, ma tuttavia poteva raggiungere alti gradi (40°, 5-41°) 10-24 ore dopo che era stata introdotta la coltura nelle vene: tale febbre non persisteva a lungo, e veniva seguìta da un periodo di apiressia, alla quale nel 3°-4° giorno di malattia succedeva un nuovo parossismo febbrile, ancora esso fugace, perchè presto la temperatura cominciava una lenta discesa fino alla ipotermia. La morte dell'animale avveniva in questo stato, che talora durò per 24-48 ore; durante le quali il termometro introdotto nel retto indicava un grado di calorico oscillante fra 36°-38°.

L'animale si mostra sonnolento, rabbuffato: rifiuta il cibo o ne prende appena; presenta l'addome infossato sui fianchi, spesso ha feci diarroiche.

La respirazione assume un tipo prevalentemente costale, e sul torace fa sentire qualche sibilo. Gli arti, specie i posteriori, divengono presto poco agili perchè si trovano in uno stato spastico; a questo può talora succedere paralisi generale e completa che, iniziatasi nel treno posteriore, si diffonde verso l'anteriore. Più frequentemente invece lo spasmo degli arti si accentua, e negli ultimi momenti di vita si verificano convulsioni cloniche generali, con opistotono. Per tali fatti sfavorevoli alla statica, il salto non è più possibile e l'andatura diviene barcol-

lante; con facilità il coniglio cade di lato, su un fianco. In qualche caso si notò con evidenza e con costanza un movimento di maneggio: nel soggetto, che presentò tale fenomeno, la testa era rivolta verso sinistra, e tutto il tronco inclinava da questa parte; poderosi si mantenevano gli arti del lato destro. La tendenza del processo morboso a localizzarsi, durante il suo decorso subacuto, oltre che dalla prova or ora riferita, fu dimostrata dalla comparsa di una cheratite in altro animale, con formazione di ipopion. Ed è interessante ricordare che tanto nel pus aspirato dalla camera anteriore, quanto nel materiale raccolto nel cul di sacco della congiuntiva infiammata erano dimostrabili al microscopio germi specifici che svilupparono in coltura pura dal pus dell'ascesso corneale.

Colla durata più lunga della malattia, maggiori furono le perdite in peso subite dagli animali; esse oscillarono tra gr. 200-300 per conigli aventi un peso di kg. 1-1. 5. Alla sezione, gli organi più frequentemente lesi erano quelli della cavità addominale. A prescindere dal risentimento della sierosa con presenza di liquido citrino, o fibrino emorragico, fu quasi costante l'iperemia dei vasi mesenterici e dell'intestino; il tumore di milza non mancò mai, ma si mantenne in limiti modesti con colore rossastro e indurimento dell'organo. Il fegato qualche volta di colore rosso scuro, più spesso presentavasi variegato per chiazze grigiogialle. I reni, leggermente aumentati di volume e con consistenza accresciuta, lasciavano fluire poco sangue al taglio; avevano la sostanza corticale di colore grigio.

Rare si riscontravano le alterazioni nei polmoni, in cui qualche chiazza rosso scura, più consistente del restante tessuto apparentemente normale, era ricoperta da pleura ispessita per deposito fibrinoso: al taglio presentava un aspetto granuloso e lasciava fluire, se compressa, un liquido sanguinolento, torbido.

Il pericardio, talora iperemico, qualche volta aveva reagito con versamento citrino o emorragico.

Nel sangue del cuore i germi specifici o erano scarsi o mancavano.

In casi rarissimi si rinvenne diffusione sanguigna negli strati più superficiali del ventre muscolare dello psoas.

Infezione cronica. — Comincia come tale senza sintomi apprezzabili perchè il virus iniettato non determina evidente reazione da parte dell'animale, nei primi giorni: oppure segue ad una sindrome iniziale di mediocre gravezza, durante la quale il coniglio presentò febbre, inappetenza, pelo rialzato, poca vivacità, e nella respirazione lasciava udire sul torace ronchi e rantoli.

Ma nell'un caso e nell'altro al 3°-4° giorno dopo la praticata iniezione si nota diminuita agilità degli arti posteriori e spesso un abbassamento della temperatura al disotto della norma, fino ad oltrepassare i 37°, per innalzarsi subito o dopo un tempo più lungo (3-4 giorni) durante il quale il calorico oscilla entro limiti ristretti (37°-38°). La regolarizzazione della temperatura non è accompagnata dalla scomparsa dei disturbi motori, che possono dirsi nervosi, perchè, come sarà dimostrato in seguito, essi sono in rapporto con lesioni del sistema nervoso centrale e periferico.

La diminuita agilità degli arti posteriori quasi sempre e presto aggravandosi viene rappresentata da un vero spasmo; sì che le gambe si trovano in uno stato permanente di contrattura: tutto il treno posteriore sembra che per l'animale sia divenuto pesante e per essere sollevato richiede lo sforzo dei muscoli dorsali. I disturbi non raggiungono costantemente la medesima gravezza nei due arti, dei quali uno spesso si mostra offeso più dell'altro: tale differenza risalta più evidente all'inizio della deambulazione o quando si fa cadere il coniglio a terra, violentemente, abbandonandolo a qualche distanza dal suolo. Allora per l'eccitazione forte ricevuta, l'arto spastico, il quale è iperestesico tanto che la compressione ne riesce assai più dolorosa di quella dell'arto sano, viene mantenuto sollevato, senza servire per l'appoggio, flesso nelle articolazioni e vicino al tronco: solo dopo i primi 7-8 passi ricomincia a servire, sebbene incompletamente. In genere questa contrattura così pronunziata compare fra il 6° e 10° giorno dalla iniezione; solo eccezionalmente più presto, anche dopo un giorno: se preferisce gli arti posteriori, non risparmia, ma con frequenza assai minore, gli anteriori. Furono interessati soltanto questi in un caso in cui la infezione venne praticata nelle narici: e l'animale nel muoversi, specie se sospinto, cadeva in avanti con gli arti divaricati. L'impero della volontà non è più completo sugli arti offesi nella maniera ricordata, la quale richiama da vicino alla mente quello stato che si riscontra nella paresi spastica; e perchè essi sono divaricati, striscianti talora sul suolo, determinano un barcollamento dell'animale che cade all'indietro se tenta il salto sollevandosi sugli arti posteriori. Quando tutte e quattro le estremità sono lese, ma non gravemente, per il carattere della lesione nella quale accanto alla diminuita funzione motoria si esagera quella sensitiva, con resistenza minore degli arti al peso del corpo, l'animale è costretto a compiere passi brevi, affrettati, frequenti, senza piegare largamente le varie articolazioni: e questo disturbo può esagerarsi tanto che si vede il coniglio saltare sollevandosi poco da terra, affrettatamente, quasi gli scottasse il terreno.

I disturbi nervosi motori di raro persistono a lungo, invariati; quasi sempre con una graduale attenuazione finiscono per scomparire: solo nei casi di maggiore gravezza il movimento normale non ritorna del tutto completo. Con il miglioramento nella funzione degli arti, il coniglio, anche dopo aver sofferto per 2-3 settimane, può riacquistare nelle condizioni generali lo stato fisiologico.

Durante la malattia è grave la perdita in peso che subisce l'animale; questo diminuisce di gr. 400-600 su un peso originale di 2 kg.

Peraltro, il coniglio sofferente in questo periodo ha un aspetto tutto diverso da quello presentato quando il processo morboso decorre acuto o sub-acuto: perchè l'animale non ha affanno, non si dimostra sonnolento ma tiene gli occhi aperti, conserva liscio il pelo.

Talora può intervenire diarrea; in un caso all'8° giorno dopo la iniezione del virus cominciò un processo di panoftalmite unilaterale, di cui residuò l'opacamento del cristallino. Anche in questo coniglio, come fu ricordato per l'altro che soffrendo per la malattia sub-acuta ebbe localizzazione nell'occhio, la causa della flogosi oculare si rinvenne essere il microrganismo da noi iniettato in

circolo e che fu ripreso in coltura pura dall'umore acqueo del bulbo flogosato. La morte, che per lo più segue anche con la malattia a decorso cronico, si verifica preceduta da poche convulsioni tonico-cloniche a una distanza di 20-30 giorni dall'inizio del processo morboso; tale esito può aversi dopo un miglioramento dei disturbi motori, mentre l'animale scade sempre più nella nutrizione.

Quando l'azione del virus era molto debole il coniglio che la sopportava pur reagendo da principio con sintomi lievi e fugaci (modica febbre, transitorio abbattimento) sarebbe sembrato guarito se la diminuzione di peso, un marasma continuo e progressivo non avesse svelato in seguito la sua malattia, terminante colla morte anche dopo 50 giorni.

L'osservazione per seguire il comportamento del tessuto sanguigno durante la malattia cronica fece rilevare che i globuli bianchi aumentano per raggiungere e magari superare un numero doppio del normale, 3-6 ore dopo l'introduzione del virus in circolo (grafica II), come si verifica nella forma acuta del processo morboso (1). Ma trascorsa questa prima fase al rapido aumento succede altrettanto rapida diminuzione; e l'equilibrio non si ristabilisce che dopo 10-13 giorni durante i quali forti variazioni nel numero dei leucociti, tanto pronunziate da superare pure il primo aumento, attestano la persistenza e la gravezza della reazione.

I globuli rossi non dimostrano di reagire in modo così violento: anzi nei primi giorni della malattia non variano nel numero; solo più tardi dopo 4-5 dì sopportano una progressiva e graduale diminuzione fino a raggiungere un limite metà dell'originale. Con eguale lentenza riacquistano l'equilibrio fisiologico.

La emoglobina diminuisce anche essa, come avviene nei casi acuti: il suo valore tarda a risollevarsi ed è ancora minore di un terzo quando già i globuli rossi hanno raggiunto l'equilibrio normale. La reazione dei vari elementi ematici si svolge senza alcun rapporto colla febbre.

I germi specifici iniettati, se rari e non distinti possono ritrovarsi in circolo, durante i primi giorni dopo la iniezione, sia dentro i leucociti neutrofili polinucleati, sia talora liberi, è certo che possono moltiplicarsi nel sangue aspirato dalla cava, dopo la morte avvenuta alla fine della terza settimana di malattia, quando non erano visibili, liberi, in circolo durante la vita. La moltiplicazione, però, di essi nel sangue estratto ritarda, perchè se ne ebbe sviluppo dopo tre giorni di permanenza nella stufa.

Alla necroscopia degli animali fu notato con frequenza il carattere essudativo e formativo nella reazione dei tessuti.

Nella cavità del torace il pericardio spesso era opaco e con raccolta di liquido citrino. In un caso, sul lembo anteriore della mitrale aderente alla sua faccia ventricolare, in vicinanza della inserzione, si trovò una massa globosa della grandezza di un chicco di grano, grigio giallastra, in parte poltacea, ed in parte con

(1) È così confermata la seconda parte della legge di Werigo (14), di cui la prima per mancato contagio non può, nel caso nostro, essere considerata.

consistenza maggiore; al microscopio la massa poltacea risultò formata da cellule bianche più o meno alterate.

Nei sacchi pleurici non fu rara la presenza di liquido siero-ematico: nei polmoni mentre quasi mai si rinvennero le emorragie sotto-pleuriche, si distinguevano più spesso delle aree a colorito più scuro, e con maggiore resistenza, specie nei lobi superiori.

Nell'addome la reazione del peritoneo portava al versamento di liquido limpido leggermente giallognolo: se non mancò uno stato congestivo dei vasi mesenterici ed intestinali (specie del tenue), con intumescenza ed emorragia a carico delle placche del Peyer, e con risentimento delle glandole meseraiche, più spesso la mucosa intestinale appariva tomentosa, o si aveva assottigliata tutta la parete del canale digerente.

Il fegato, dal colore variegato, era friabile con poco sangue al taglio; la milza appariva atrofica e rossastra. I reni, pallidi, avevano la capsula aderente in qualche punto, e la sostanza corticale non bene distinguibile nelle sue parti: in essa talora risaltavano strie rosso-scure.

***

Prima di passare alla descrizione della fine struttura che presentano gli organi lesi, devo aggiungere alcune notizie in rapporto agli elementi figurati del sangue.

Per lo studio di questi ho usato la colorazione col *bleu di metilene* secondo Löffler, colla miscela *triacida* dell' Ehrlich, colla eosina ed ematossilina fatte agire l'una dopo l'altra o mescolate insieme secondo propone Czenzinski. Ma io ho potuto avere preparati a colori più vivaci e più resistenti al tempo impiegando la miscela di eosina e di bleu di metilene, secondo il metodo del Romanowski. Questa ultima colorazione, per le ricerche prefissemi, ha dato i migliori risultati perchè, se come quella dell'Ehrlich si conserva a lungo, ha il vantaggio di mettere in evidenza i germi che prendono rapporto coi leucociti; questa dimostrazione si raggiunge è vero anche col bleu di metilene secondo Löffler, ma il colore non resiste a lungo.

Per indicare le varie forme di cellule bianche sanguigne ho seguito la classificazione che ricorda l'Engel (15).

All'inizio della malattia, determinata con iniezione endovenosa del virus, sia per essere essa acuta o cronica, mortale o no, l'equilibrio leucocitario viene turbato e si ha un aumento dei globuli bianchi con predominio assoluto e relativo dei polinucleati neutrofili: in seguito oltre l'equilibrio numerico turbato, si ha variazione nel rapporto delle varie forme dei leucociti fra loro. Ed appunto quando segue presto la morte dell'animale si osserva diminuzione di ogni specie di leucociti, specie dei polinucleati neutrofili. Tale reazione leucocitaria ricorda molto quella descritta nel coniglio dallo Schlesinger (16) nella infezione sperimentale da pneumococco del Fränkel, e più particolarmente ricorda quella che per l'A. rappresenta un'eccezione.

Nella malattia a decorso lento permane l'abbondanza delle cellule bianche e

si nota un progressivo accrescersi del numero dei leucociti senza granulazioni, fra i quali predominano i linfociti piccoli e grossi, e le grosse cellule mononucleari, dette anche « markzellen » senza granulazioni. Nel decorso più inoltrato della malattia che si svolge in modo lento fino alla morte, si constata diminuzione progressiva dei mononucleati senza granulazioni e se questi, in alcuni casi, non subiscono forte riduzione nel numero, mostrano alterata la struttura come dirò fra poco: al contrario la prevalenza dei leucociti senza granulazioni si mantiene a lungo quando il processo morboso protraendosi si avvia alla guarigione; collo stabilirsi di questa ritorna l'equilibrio dei leucociti tanto nel numero assoluto di essi, quanto nel rapporto fra le loro diverse forme.

Anche lo Schlesinger (16, pag. 400), constatò nelle infezioni che guariscono aumento iniziale dei leucociti specie nei polinucleati; in seguito il rapporto cambia perchè diminuiscono i polinucleati ed aumentano i linfociti.

L'influenza della malattia sugli elementi ematici non si esercita solo in riguardo al numero di questi, ma pure sulla struttura delle cellule sanguigne. E perchè tale influenza deve essere riportata all'azione dei germi che invadono i leucociti, e ai tossici che si producono durante il processo morboso, dirò subito che i microrganismi si ritrovano solo nell'osservazione dei neutrofili polinucleati; ne mancano i mononucleati neutrofili, gli acidofili, i basofili e tutti quelli senza granulazioni. Il riconoscimento dei germi fra i granuli di un polinucleato non è facile; perchè se i primi hanno dimensioni maggiori e un colore più scuro, si sa (17) che i granuli di un neutrofilo o pseudo-eosinofilo possono variare per grandezza, forma, splendore, ecc.: tuttavia si distinguono i germi per avere intorno un alone, rappresentante quasi una capsula; per disporsi a catena, e per la forma specifica.

Questo differente comportamento dei leucociti di fronte ai germi si accompagna ad un'altra differenza che intercede fra i globuli parassitiferi e quelli non parassitiferi in rapporto alla colorazione col metodo del Romanowski: solo i neutrofili polinucleati assumono nel corpo cellulare una tinta violetta, tendente al roseo o al rossastro; gli altri, che non si caricano di batteri, hanno un protoplasma azzurro o celeste. La diversità di colore si mantiene costante non solo in tutti gli elementi di uno stesso preparato [giacchè si conosce quanto influisca la tecnica sull'aspetto presentato dai granuli di una stessa cellula, che si comportano diversamente a seconda della temperatura, dell'azione dei reagenti e dei mezzi di differenzazione (17, pag. 245)], ma si è ripetuta nei molteplici preparati allestiti usando una tecnica unica, però non certamente identica in ogni singolo caso. E devo pure dichiarare che il colore speciale assunto da queste granulazioni non può considerarsi come un effetto della plasmolisi metacromatica secondo ricorda anche il Dominici (18), per la quale le granulazioni da neutrofile divengono acidofile, perchè tutti i polinucleati presentano simile aspetto, e perchè il nucleo è ben conservato quando i granuli protoplasmatici hanno il colore rossastro

La speciale colorazione dei granuli nei polinucleati parassitiferi può avere

importanza per lo studio di alcuni quesiti che si riferiscono all'immunità in genere ed alla fagocitosi in ispecie; ed io spero di potere tornare sull'argomento.

Le alterazioni che si osservano a carico dei leucociti neutrofili polinucleati, e di quelli senza granulazioni colpiscono il protoplasma ed il nucleo. Esse sono così svariate che difficilmente si prestano ad essere descritte e forse per i loro caratteri di straordinaria finezza, che raggiunge l'eleganza, non potrebbero essere disegnate con perfetta eguaglianza. Mi contenterò, quindi, di ricordarle sommariamente.

Il nucleo può presentarsi qua e là disseminato di areole, che non prendono colore, in modo da sembrare bucherellato o in preda ad una tarlatura; talora può mostrare erosioni alla periferia. La sua rovina talvolta è pressochè completa sì che di esso rimane una trama filamentosa, con l'aspetto di una zigrinatura; o di tutta la massa nucleare già frantumata in vari pezzi (carioressi) residua un piccolo ed irregolare blocco di cromatina. Appena l'alterazione del nucleo si inizia, esso acquista un'apparenza omogenea con colore bianco grigio (necrosi da coagulazione) che contrasta col fondo violetto del residuante nucleo.

Non sempre il nucleo subisce le modificazioni ricordate rimanendo al suo posto; può ritrovarsi, invece, pallidamente colorato, al fianco del protoplasma leucocitario che lo conteneva, divenuto anche questo omogeneo, sottile, capace di colorarsi solo debolmente, quasi ombra del leucocito che fu. Il nucleo già rovinato in parte e sospinto alla periferia del globulo bianco può sporgerne e sembra che, divenuto fluido, ne coli (cariolisi).

Il protoplasma può presentare le stesse alterazioni ricordate per il nucleo: quanto più aumenta il numero dei germi che lo invadono, tanto più diminuiscono (plasmolisi) le sue granulazioni, che al fine scompaiono: e della cellula bianca rimane una nubecola appena distinguibile per il colore celeste pallido, su cui risaltano i cumuli di parassiti ben colorati. Il protoplasma leucocitario può allungarsi in modo irregolare, in striscie sempre più evanescenti.

Su queste propagini le coppie parassitarie si allontanano dal gruppo centrale e sembrano già quasi libere. Ma la liberazione di esse più frequentemente avviene, sebbene già sporgano in parte dai margini del leucocito, per il frantumarsi di tutto il globulo, che sopporta quasi uno scoppio finale.

Quando questo fenomeno si ripete in grandi proporzioni si riaccende, per breve tempo, la febbre nell'animale se più non l'aveva o si accresce nel caso che persistesse ancora.

La rovina dei globuli bianchi polinucleati neutrofili che fu pure descritta, come io l'ho ricordata, dal Motta-Coco (19) nel suo studio sulla infezione diplococcica sperimentale, può verificarsi anche senza la invasione dei germi e può ripetersi pressochè identica sui mononucleati senza granulazioni: è quanto succede allorchè perdurando a lungo la malattia, l'animale ne muore pur non dimostrando, alla sezione, parassiti nel sangue e nei tessuti: nè si riesce a riavere questi mettendo in coltura il sangue aspirato dal cuore.

Nella malattia a lento decorso si può vedere qualche mielocito, e qualche emazia nucleata.

La capacità dimostrata dalla coltura del nostro germe ad influenzare nell'animale i leucociti fu anche provata ricorrendo all'artifizio che si suole praticare per mettere in evidenza la chemiotassi positiva. A tale scopo furono riempiti dei tubetti capillari con il filtrato della coltura e vennero introdotti, dopo essere stati chiusi alla lampada, nel tessuto sottocutaneo del coniglio. Quando l'incisione della pelle era riunita *per primam*, si rompevano *in loco* i tubetti: i quali venivano ripresi dopo essere rimasti aperti per 2-3 giorni. All'esame microscopico se ne constatava lo zaffamento dell'estremità libera con leucociti che avevano già invaso un tratto della colonna liquida.

Lo stesso filtrato, usando la tecnica descritta da Neisser e Wechsberg (20), dimostrò una rimarchevole azione litica sui globuli rossi del coniglio, che fu apprezzabile anche quando la quantità del filtrato fu ridotta a cmc. 0,05. Questa azione litica, che aumenta di un terzo nei primi 5-8 giorni, col tempo si attenua e già dopo 15 giorni è diminuita quasi della metà: aumenta di un terzo se si impiega il filtrato di una coltura a 19 ore di sviluppo anzichè a 24 ore, e se la coltura sviluppò al vuoto. L'effetto dissolvente del filtrato viene impedito se nella prova dell'emolisi si aggiunge siero di animale reso immune colla vaccinazione contro il virus rispettivo: e basta che il siero sia presente in proporzione eguale a quella del filtrato, quando il siero stesso ha un valore di uno per mille, vale a dire salva l'animale nella proporzione di cmc. 1 per un chilogramma di carne di coniglio contro una malattia acuta, mortale in un giorno.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno X. Roma, settembre 1903 Vol. X-M. (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. P. CANALIS

Sui bacilli pseudodifterici in rapporto all'eziologia e profilassi della difterite

ricerche del dott. P. GIOELLI.

Dopo la scoperta dell'agente infettivo della difterite fatta dal Löffler nel 1884, al quale si deve la prima descrizione esatta, e l'isolamento del microrganismo, la cui specificità venne in modo incontestabile dimostrata nel 1888 da Roux e Yersin, una ricca messe di lavori di insigni bacteriologi, sempre crescente, portò la conoscenza dei caratteri e proprietà biologiche del bacillo della difterite a tale perfezione da avanzare non solo quanto fu raggiunto nello studio degli altri agenti infettivi, ma ancora ad ottenere per merito di Behring e Roux il più brillante risultato colla sieroterapia, che finora si sia constatato nella terapia delle infezioni. Si fu appunto in queste continue ricerche in una malattia delle più comuni, quale la difterite, che oltre alle varie associazioni di altri microorganismi col bacillo di Löffler, si trovarono pure altri bacilli identici, ma non patogeni, su mucose non affette di difterite, o anche apparentemente sane in località differenti, anche all'infuori delle prime vie aeree.

Lo stesso Löffler pel primo segnalò un bacillo affatto simile a quello della difterite, ma non virulento, che denominò pseudo-difterico (1), in seguito Hoffmann ne riscontrò uno eguale nella congiuntiva, e nelle angine scarlattinose, che porta il nome di bacillo di Hoffmann (2), identiche forme descrisse Escherich, pure in angine scarlattinose e in mucose sane (3),

lo stesso bacillo riscontrarono Fraenkel e Uthaff nella congiuntiva normale (4); Roux e Yersin trovarono frequenti i bacilli pseudo-difterici nella bocca di persone sane e affette da angine non difteriche; su di 45 esami di bambini non affetti di difterite, ma di altre malattie, lo riscontrarono 15 volte; e su 59 ragazzi sani e robusti li riscontrarono 26 volte; nel personale addetto al reparto difterici 1 su dieci esami (5); De Simoni ha ricavato un gran numero di pseudo-difterici in differenti affezioni della congiuntiva, del naso, della bocca, tutti non patogeni (6); questi bacilli pseudo-difterici ha poi in un secondo lavoro dimostrati frequenti nel muco nasale normale e patologico (7); Garatt e Washbourn trovarono il bacillo di Hoffmann nella proporzione del 3. 2 per cento nelle fauci di 666 ammalati di scarlattina (8); Lesieur ha riscontrato il bacillo di Hoffmann il 22. 66 per cento nei bambini che avevano coabitato coi difterici; il 20 per cento nei casi di angina semplice; il 43. 75 per cento nella cavità naso boccale sana, e il 17. 5 per cento nei casi di difterite e pseudo-difterite (9).

All'infuori delle prime vie aeree e della congiuntiva si riscontrarono bacilli pseudo-difterici nella cavità vaginale, così da Hallé (10); uno di tale provenienza fa parte della raccolta più sotto indicata, che venne studiato assieme ad altri di differente origine, dai quali non trovai differenza, salvo pei caratteri delle colonie un po' più secche e aderenti al terreno di nutrizione del pseudo-difterico vaginale, che non quelle presentate ordinariamente dagli altri simil-difterici. Anche all'infuori dell'organismo vennero trovati questi bacilli, e abbiamo il riscontro di M. C. Clure che li separò dal latte (11), ecc.

Coll'aumentare di questi riscontri, ne vennero diverse denominazioni date a questi microorganismi, così di simil-difterici, pseudo-difterici, para-difterici; nè differenze notevoli dalle descrizioni date dai diversi autori si trovano con quelli che portano il nome di bacillo pseudo-difterico Löffler, Hoffmann; e tutti hanno caratteri comuni morfologici e culturali, simili ai veri difterici, quantunque provenienti da località differenti, si possono considerare come appartenenti alla stessa categoria e raggruppare sotto una stessa denominazione di bacilli pseudo, o simil, o para-difterici.

Alcuni autori vorrebbero ascriverli insieme al vero bacillo difterico virulento Löffler, al genere streptotrix, così Spirig (12), altri come Flügge riannodano a questa categoria solo le forme grandi a clava (13), Concetti descrisse una forma che pei caratteri culturali e morfologici mostrava di appartenere al genere streptotrix (14), Hala considera il bacillo Löffler, il pseudo-difterico Löffler, l'Hoffmann, quello della xerosis, il Kuschbert, Neisser Leber, come appartenenti tutti alla stessa categoria che denomina cory-

neacées (15). Oltre a questa opinione che tali microorganismi formino una stessa specie col bacillo difterico, e a quella opposta che li considera di specie diversa di altri batteriologi, ne venne pure un'altra che considera questi bacilli pseudo-difterici, come forme di passaggio, che rappresenterebbero il bacillo difterico allo stato saprofitico, e in date circostanze e su adatti terreni potrebbero rendersi capaci di produrre l'infezione difterica.

Specialmente da quelli che ammettevano essere questi bacilli pseudo-difterici una specie differente dal vero difterico virulento, si cercò di stabilire caratteri differenziali tra gli uni e gli altri; così si principiò dalla forma e grandezza dei bacilli Kruse (16) Schanz (17); alcuni autori asserirono che i bacilli veri Löffler sono più spesso di forma più lunga, mentre i pseudo-difterici o inattivi sono di forma corta, con conformazione grossolana, e i primi anche più sottili. Venne in seguito Martin che descrisse nei veri difterici tanto forme corte, che lunghe più grosse, con forme di passaggio tra gli uni e gli altri (18); Escherich cercò di stabilire un carattere differenziale nella disposizione a cespuglio a V nel campo microscopico dei bacilli difterici virulenti, non dei pseudodifterici (19).

In seguito si passò ai caratteri culturali quali la grandezza delle colonie, il colore, la figura, l'ombelicatura più o meno ritardata; l'intorbidamento permanente del brodo nelle culture dei pseudo-difterici, lo sviluppo diverso sulle patate, ecc. Slawyk e Manicatide, trovarono che si possono avere trasformazioni dei caratteri culturali dall'una all'altra forma di sviluppo, tanto nei difterici che nei pseudo-difterici (20); cosicchè in seguito ad altre dimostrazioni di varii altri autori queste differenze non possono servire pel differenziamento, come pure lo sviluppo nel siero antidifterico mancante nei veri difterici, trovato eguale da altri tanto nel siero di animale non immunizzato, che immunizzato, sia pei pseudo che pei b. difterici veri, Fraenkel (21), Nicolas (22) De Martini (23). Altro carattere differenziale sarebbe, secondo alcuni, la costante formazione di acidi da parte del b. della difterite, di alcali da parte dei pseudo-difterici; Escherich crede che il bacillo di Hoffmann o non acidifica, o acidifica lentamente, chè si può facilmente constatare colla cultura contenente tintura di tornasole (24); questo carattere ammesso da De Martini (loco citato), venne trovato insufficiente da Spronk, (25) da Fraenkel (loco citato), da Lesieur che constatò la reazione di Escherich positiva 22. 5 per cento nei veri difterici, e positiva il 20 per cento nei pseudo-difterici (loco citato). Anche la prova dell'agglutinamento col siero specifico, come differenziamento tra i veri e i pseudo-difterici, venne dimostrata incostante da Nicolas, Lesieur (loco citato); acquisterebbe valore invece secondo gli esperimenti di Lubowski, fatta con tecnica speciale da lui indicata, che

richiede molta cura nell'eseguirla; egli avrebbe agglutinato 23 specie diverse di b. difterici, non i pseudo e gli altri bacteri; però tra i veri difterici due non erano virulenti; i quali, secondo l'autore, per questa prova dell'agglutinamento, sono dimostrati appartenenti alla categoria bacilli Löffler, anche non essendo patogeni (26).

Data l'importanza del responso batteriologico di un essudato difterico nelle prime 24 ore, riusciti incostanti i caratteri suesposti, per la diagnosi differenziale, per un certo tempo dopo la scoperta dei corpi polari nei bacilli difterici, studiati prima dall'Ernst (27), poi dal Crouch (28), da Neisser (29), Bronstein (30), parve essersi trovato il mezzo sicuro di differenziamento rapido, colla colorazione di questi corpiccioli che a principio si ritenne solo possibile nei veri, e non nei pseudo-difterici. Si provarono i diversi metodi di colorazione suggeriti dai citati autori, e confrontati i risultati si finì per dare la preferenza al metodo consigliato dal Neisser (loco citato), come quello che mette in evidenza maggior numero di granulazioni cromatiche, sia nelle colture che nelle pseudo-membrane, non dà la colorazione in toto, che maschera i granuli polari. De Nigris, in un esteso lavoro sopra i differenti processi di colorazione dei corpi polari dei bacilli difterici, trovò quello di Neisser il più perfetto, quantunque non specifico pei soli veri bacilli difterici (31). C. Fraenkel esperimentò la colorazione sopradetta col metodo di Neisser in 54 culture di pseudo-difterici di diversa provenienza, e ne trovò una sola che presentava i granuli colorati, che però trovò più piccoli e senza la forma ovale allungata, che asserisce caratteristica dei veri bacilli difterici (32). Kurth ammette che nelle culture di 24 ore in siero Löffler, la colorazione del Neisser sia il metodo più sicuro per la diagnosi differenziale dei veri difterici dai pseudo-difterici (33). Coppez giudica la colorazione del Neisser la chiave del giudizio in certi casi (34), Korber si servì pure della sopradetta reazione come uno dei principali caratteri differenziali nelle culture di 14 a 18 ore di termostato, in siero Löffler (35). Altri autori invece constatarono non essere un sicuro mezzo per la diagnosi differenziale dei veri bacilli difterici, dai pseudo-difterici, questa colorazione dei granuli polari; così Slawik e Manicatide (loco citato) la trovarono non costante, sia positivamente nei veri bacilli difterici, che negativamente nei pseudo-difterici. Della Vedova, provando il processo di Neisser in 12 culture di bacilli Löffler, ebbe solo 5 risultati positivi, e in 20 di pseudo-difterici 12 culture nelle quali si colorarono egualmente le granulazioni cromatiche (36). Lesieur constatò che i virulenti difterici danno la reazione colorante del Neisser, l'80 per cento dei casi, e la trova, allorchè è positiva, uno dei mezzi migliori per distinguere il bacillo Löffler da quello di Hoffmann.

Furono in seguito proposte modificazioni al metodo di Neisser: così

quella suggerita dal Piorkowschi, che potrebbe praticarsi anche in culture non fatte in siero Löffler, e non rimaste a costante t. di 35°; si adopera per prima colorazione il bleu di Löffler, in sostituzione della soluzione acetica di bleu di metilene del Neisser, colorando i preparati alla fiamma, e decolorando coll'alcool acido 3 %; per seconda colorazione una soluzione acquosa di eosina (37); quella di Rowart che fa a meno della decolorazione coll'alcool acido, si colora con una semplice soluzione acquosa alcalina di bleu di metilene alla fiamma, in secondo tempo con soluzione acquosa di vesuvina come nel metodo Neisser; secondo i citati autori, specialmente Piorkowschi, si avrebbero con queste modificazioni risultati più costanti (38). Nell'esperimentare questi diversi metodi di colorazione delle granulazioni cromatiche, riuscii pure a metterle in evidenza tanto adoperando soluzioni forti alcaline di bleu di metilene, come quella del Löffler, che adoperando la soluzione del Roux per la colorazione del bacillo della difterite, sostituendo nella miscela al verde di metile il bleu di metilene, colorando a lungo alla fiamma e decolorando rapidamente con alcool cloridrico al 2 % di Günther; per seconda colorazione una soluzione acquosa di eosina. Ebbi in generale migliori risultati adoperando il classico metodo di Neisser, specialmente nelle culture in siero delle prime 24 ore di termostato, a 35°; però, in due casi di veri bacilli Löffler virulenti, son riuscito solo col metodo del Piorkowschi adoperando il decolorante alcool acido, chè col processo di Neisser una colorazione evidente delle piccole scarse granulazioni cromatiche di questi due bacilli non si potè ottenere in diverse prove.

La spiegazione di questa doppia colorazione, alcuni autori vorrebbero trovarla già nel fatto che colle usuali soluzioni coloranti nella semplice colorazione del bacillo, e specialmente col bleu di metilene, non si ha mai una colorazione uniforme, si presentano punti più intensamente colorati, questi ultimi sarebbero dati da una sostanza detta cromatica, che fisserebbe di più le sostanze coloranti, all'incontro della sostanza fondamentale che dà parti meno colorate del bacillo. Una seconda prova di questa opinione si potrebbe avere nella resistenza maggiore alla decolorazione delle granulazioni cromatiche, in confronto delle altri parti del bacillo, proprietà che venne utilizzata nel metodo di colorazione di Piorkowschi. Escherich ammette poi che quando la doppia colorazione non succede più, la sostanza fondamentale del bacillo ha soppiantato completamente la cromatica; quest'asserzione avrebbe la sua conferma nel fatto da me osservato in cultura di bacilli difterici, che provata nelle condizioni più favorevoli di t., di terreno, di cultura, e nelle prime ore di sviluppo, a principio non riuscii a colorare le granulazioni cromatiche, e solo dopo parecchi passaggi, in differenti terreni, un bel giorno riprovando si resero manifeste; ciò dovuto forse a processi di ricambio nei mezzi culturali, che pro-

dussero cambiamenti di fasi di vita del bacillo, e modificazioni nella sua struttura. Così considerata anche da questo fatto l'importanza di queste granulazioni verrebbe a scemare potendo oltrechè colorarsi nei pseudo-difterici, comparire e scomparire negli stessi difterici, e perciò a più forte ragione non si può negare trattarsi di bacilli specifici difterici quando non riesce la doppia colorazione, che può rendersi evidente per successive modificazioni di struttura, negli stessi bacilli che prima non la davano; e anche considerando come rare eccezioni la colorazione delle granulazioni cromatiche nei pseudo-difterici, secondo trovò Fraenkel, la reazione del Neisser avrebbe valore solo di probabilità, non di certezza assoluta.

Dimostrato fallace anche quest'ultimo carattere differenziale, la diagnosi rapida sicura tra i veri bacilli difterici e i pseudo-difterici, quella che più interessa al clinico, non è ancora possibile nello stato attuale; e ciò fece di nuovo prevalere l'opinione di quelli che credono non esista una distinzione tra le due specie. Di questo parere già prima della scoperta della colorazione del Neisser erano Roux e Yersin (39), mentre Zamiko (40), Escherich (loco citato), Park (41), Löffler, Spronk (loco citato) asserivano essere i pseudo-difterici di diversa specie dai difterici, e così si erano originate due scuole di unicisti e dualisti. Spronk nel 1897, ritenuti insufficienti tutti gli altri mezzi per questa diagnosi differenziale, ritiene indispensabile a raggiungere lo scopo l'inoculazione negli animali, e allorchè una iniezione sottocutanea di 2 cmc. di cultura fresca di 24 ore in brodo alcalino non uccide una cavia di 300 gm., ma dà solo un edema più o meno intenso, nei più dei casi si tratterebbe di pseudo-difterici; la prova poi della vaccinazione anteriore col siero antidifterico non lascierebbe più dubbio, poichè non avrebbe influenza sull'edema provocato dall'iniezione dei bacilli pseudo-difterici. Secondo il citato autore la difterite non può essere provocata da bacilli senza virulenza, ospiti baccati di numerose bocche che considera come saprofiti appartenenti a più specie.

In contraddizione a quanto afferma Spronk, havvi l'osservazione di Roux Yersin, che quando la difterite andava a guarigione, in certi casi, i bacilli perdevano anche la loro virulenza; di Sevestre e Legendre, che i bacilli virulenti possono perdere la loro virulenza nello stesso individuo; mentre altri autori ammettono in questi casi, la semplice casuale associazione di un pseudo-difterico non virulento, che può mascherare, nella indagine, il vero difterico (42). Alcuni ammettono possibile la trasformazione dei bacilli pseudo-difterici da saprofiti in veri bacilli difterici virulenti; così Salter confermò la possibilità che un bacillo di Hoffmann possa convertirsi in un vero Löffler (43); Spiring nello studio di una piccola epidemia di difterite afferma aver constatato il passaggio di bacilli pseudo-difterici in veri Löffler (44); E. Levin, sarebbe riuscito a trasformare un

bacillo corto pseudo-difterico di un ammalato di angina semplice, da non virulento in virulento, coltivandolo su siero di bue, poi in siero Löffler, e poscia nel brodo alcalino di Spronk, e ottenne negli animali sintomi di infezione difterica (45). Il Lesieur avrebbe riscontrati bacilli virulenti nelle mucosità della corizza difterica, e non virulenti nel muco nasale, crede l'assenza della virulenza dovuta al potere del muco sano, e ammette possibili rapporti di trasformazione da saprofiti in patogeni tra bacilli pseudo-difterici e veri difterici (loco citato). Fourlenton Alexander e Lewlyn Williams in un' epidemia di ragazzi in un collegio, constatarono che l'infezione difterica venne una volta portata da un individuo sano, che aveva bacilli difterici nel naso e fauci, e consigliano come misura profilattica la rimozione di questi con doccie di soluzioni di sublimato al 1/2 per cento in questi casi (46). Korber esaminò 128 individui che avevano avvicinati difterici, e 600 fanciulli sani senza apparente relazione con ammalati; tra i primi trovò 15 volte i bacilli veri difterici, nei 600 sopra indicati il 2.5 per cento con bacilli difterici. L'A. crede rara la trasmissione della difterite per mezzo degli oggetti d'uso, e che persone che abbiano avvicinato difterici possano loro stessi trasmettere la malattia senza esserne attaccati (loco citato). Seitz trovò nel pus di un patereccio di un ragazzo un bacillo difterico, che riscontrò pure nelle tonsille sane del medesimo, e crede il passaggio dalla gola al dito causato dall'abitudine del ragazzo di rosicchiarsi le unghie; in seguito ammalò pure un fratello di angina difterica, gli altri della famiglia non presentarono bacilli difterici nella gola (47). Se noi ora dopo i fatti sopra citati ammettiamo ancora col Lesieur che anche il bacillo di Hoffmann possa dare la mortalità del 3. 3 per cento, e che la gravità dell'affezione non stia forzatamente in rapporto colla natura intima del bacillo, che i pseudo-difterici possano convertirsi in veri bacilli difterici, secondo lo stesso ed altri autori, la diagnosi differenziale tra gli uni e gli altri sarebbe inutile; se poi a questo si aggiunge che persone sane possono portare veri bacilli difterici, essendo ancora i pseudo ospiti abituali della gola e naso di molti individui, le misure profilattiche contro l'invasione difterica sarebbero irrisorie, e il bacillo della difterite acquisterebbe la stessa importanza dei piogeni, che possono riscontrarsi facilmente nel catarro delle fauci, del naso, e possono in date circostanze rendersi virulenti, e produrre processi morbosi senza che sia necessario, per la spiegazione di questi ultimi, ammettere l'entrata dei germi all'infuori dello stesso organismo.

Questa controversia tra le diverse opinioni, e riscontri degli autori, ci mantiene ancora al giorno d'oggi incerti, e lontani dalla soluzione del quesito, che tanto interessa l'igiene, specialmente per la profilassi di questa infezione.

Avendo avuto l'opportunità di incominciare ricerche in proposito nel 1901 nell'Istituto d'igiene, di continuarle nell'Istituto sieroterapico del prof. Maragliano, ove attesi per qualche tempo alla produzione del siero antidifterico, e in ultimo nel gabinetto di bacteriologia dell'Istituto ostetrico, con materiale raccolto direttamente da ammalati all'ospedaletto infantile, delle malattie infettive, e con altro fornitomi da alcuni colleghi della clientela privata, negli anni 1902 e 1903, ne espongo ora il risultato che compendio nella tavola qui unita ove trovansi riassunti gli esperimenti e le prove. Per lo scopo prefissomi, cioè lo studio comparativo dei bacilli veri difterici e bacilli pseudo-difterici in riguardo ai caratteri biologici (essendo ormai ammesso dalla generalità degli osservatori essere impossibile la distinzione per gli altri caratteri) e specialmente della patogenità, quando tra le due categorie non esiste differenza morfologica e culturale, procurai sempre nella scelta dei pseudo-difterici di far oggetto di studio quelli soli, che potevano scambiarsi coi veri difterici, e identificare con questi ad un primo esame.

Come si può rilevare dalla tabella, i bacilli pseudo difterici sono provenienti da diverse località, da mucose sane e ammalate; i bacilli difterici parte raccolti direttamente dalle fauci di ammalati dell'ospedale infantile, e della clientela privata, parte avuti da gabinetti di bacteriologia, provenienti tutti da casi accertati di infezione difterica più o meno grave, diagnosticata clinicamente; e due isolati all'infuori dell'organismo, uno dalla biancheria di ricambio di un ammalato, da un fiocco di muco pus su di una camicia, l'altro reperto solo di varii esami della polvere, del pavimento, e angoli della parete murale della sala dei difterici all'Ospedaletto.

Contemporaneamente, tutte le volte che mi fu possibile, ricercai il bacillo difterico, o pseudo-difterico, nelle fauci, nel naso delle persone che assistettero direttamente l'ammalato, così di infermieri addetti alla sala difterici dell'ospedale, delle persone di servizio, e parenti più a contatto col difterico, nelle case private. In due anni e mezzo di ricerche, potei praticare solo 22 esami, chè in generale si prestavano mal volentieri, e una gran parte si rifiutò; il materiale raccolto con cura su batuffoli di cotone pressato, sterilizzato, strisciato più volte sulle mucose, veniva coltivato come per la ricerca del bacillo difterico negli ammalati di difterite, nella miscela di agar e siero, di siero Löffler, di agar semplice comune, in numerose scatole Petri e provette.

Stante il gran numero di germi che trovansi spesso in queste ricerche, e la scarsità dei bacilli pseudo-difterici, specialmente nelle mucose sane, quando son presenti, il materiale veniva frazionato, così da poter essere certi di poter isolare tutte le forme bacillari del muco nasale e fauci, che

poi nei successivi trapianti venivano studiate, nei loro caratteri morfologici e culturali.

Nei 22 esami dei quali alcuni ripetuti ad intervalli sullo stesso individuo, come negli infermieri dell'Ospedaletto, non riscontrai che 3 bacilli simili ai difterici, cioè i nn. 5, 9 e 11 della tavola, che per caratteri culturali e morfologici non presentavano alcuna differenza da quelli provenienti da ammalati di difterite, dei quali il n. 5 dava pure spiccata la colorazione delle granulazioni cromatiche. Per confronto fatta la ricerca stessa in altre persone di diversa età e condizione, che non erano mai state a contatto con difterici, li riscontrai press'a poco nelle stesse proporzioni, in 15 esami ne separai due altri bacilli pseudo-difterici, il n. 4 e il n. 8, quest'ultimo in persona affetta da rinite cronica. Più frequenti li ho trovati questi bacilli nei diversi stati patologici delle mucose del naso e gola, e specialmente nelle affezioni croniche della mucosa nasale, nelle angine scarlattinose, nelle forme larvate grupali, nelle semplici, una volta in angina morbillosa, pure una volta nel catarro della congiuntiva in ammalato di influenza; e in ultimo nel catarro vaginale, quest'ultimo si distingue alquanto dagli altri bacilli pseudo-difterici, e dai veri difterici per i caratteri delle colonie sopra accennati.

Lo studio comparativo venne fatto su 18 bacilli difterici, e 18 pseudo-difterici, simili per caratteri morfologici e culturali; gli esperimenti coi singoli microrganismi venivano praticati tosto che si erano isolati in cultura pura, e ripetuti in seguito ad intervalli, specialmente nei casi negativi di patogenità, conservandoli per lungo tempo coltivati nei mezzi più appropriati solidi e liquidi come siero Löffler, brodo Măssol e in quello consigliato da Nicolas e Arloing, addizionato di 1/10 di siero umano o di cavallo (48), e nei più potenti per la tossina nel brodo Nicolle (49) e Martin (50) onde eliminare le cause d'errore in caso una specie avesse perso momentaneamente le sue proprietà patogene e le potesse riacquistare in successivi passaggi.

Riassumendo gli esperimenti fatti, rapportati nella tavola, si trova che per la prima prova di differenziamento colla doppia colorazione del Neisser, e in due casi ottenuta solo col metodo Piorkowschi, su 18 bacilli difterici 14 diedero esito positivo, 4 negativo con tutte le prove dei differenti metodi di colorazione dei granuli polari; su 18 bacilli pseudo-difterici 13 diedero esito negativo, 5 positivo. Cosicchè, anche da questo risultato non molto discorde da quello di altri esperimentatori più sopra citati, si può ritenere che la doppia colorazione del Neisser non costituisce un mezzo certo pel differenziamento tra i bacilli difterici e i pseudo-difterici, ma solo di probabilità, in caso di esito positivo pei primi, e negativo pei secondi.

Può mancare nelle prime prove, e rendersi manifesta in seguito come nel n. 4; le scarse piccole granulazioni cromatiche in certi casi come nei numeri 9 e 10, col solo metodo classico del Neisser non si possono mettere in evidenza; e solo si riesce adoperando il decolorante alcool acido, come nel metodo Piorkowschi. All'opposto di questa prova gli esperimenti sulla patogenità diedero risultati ben differenti, tra i bacilli pseudo-difterici e i veri difterici. La virulenza dei bacilli delle due categorie venne saggiata, per quanto fu possibile, nelle identiche condizioni di peso delle cavie con culture nello stesso mezzo e della stessa data, nei casi negativi ripetuti più volte; così si trovò che il n. 1 e il n. 2 della colonna difterici alla dose indicata a principio non danno mai la morte dell'animale, ma solo edema più o meno esteso; in seguito, dopo parecchi passaggi, riuscirono letali, dopo un intervallo abbastanza lungo dalle prime prove, in quasi metà degli animali esperimentati.

I 18 difterici provenienti da casi accertati di infezione difterica da un *maximum* di cmc. 2 1/2 per iniezione sottocutanea di cultura in brodo (minima dose letale), ad un *minimum* di mezzo centimetro cubo, nessuno si dimostrò attivo solo per la manifestazione della reazione locale, e fenomeni generali più o meno gravi, bensì tutti al grado di produrre la morte dell'animale inoculato, in un periodo di tempo più o meno lungo. I 18 pseudo-difterici iniettati tutti a dose maggiore della più alta necessaria pei difterici meno virulenti a produrre l'esito letale nelle cavie, cioè cmc. 3, diedero solo fatti locali nei primi 6 della tavola; edema al sito iniezione più o meno pronunziato, di durata variabile, che poteva scambiarsi con quello dato dall'iniezione dei veri difterici, però più circoscritto e una volta nel n. 6 un piccolo ascesso susseguente all'infiltrazione edematosa; mai le iniezioni furono seguite dalla morte dell'animale, solo in qualche caso da uno stato di abbattimento nei primi giorni. Le prove ripetute a diversi intervalli diedero sempre gli stessi risultati, nè si credette opportuno sorpassare la dose di cmc. 3, poichè allora si va incontro a fenomeni di saproemia, che possono verificarsi con tutti i saprofiti in genere iniettati a dosi altissime. Venne in seguito a questo risultato provocato dall'iniezione dei 6 primi bacilli pseudo-difterici, provato l'effetto che avrebbe avuto sulla comparsa o non dell'edema, l'iniezione preventiva di siero antitossico, consigliata da Spronk, per giudicare della natura difterica e non di esso; la stessa prova fu pure fatta per confronto, con l'iniezione, precedente quella del bacillo, del siero antidifterico pei bacilli difterici che davano l'edema meno spiccato, e più eguale ai pseudo-difterici sopradetti, e indicati nella tavola. L'iniezione preventiva del siero antitossico, veniva praticata 5 o 6 ore prima di quella della cultura dei singoli bacilli, nella dose indicata nella tavola; per il siero antitossico

si usarono cmc. 0.5 a 1 di siero antidifterico di 1000 imm. in cmc. 5, e di 1000 imm. in cmc. 10. Dal risultato di queste prove, si può dedurre, che se nei bacilli pseudo-difterici in generale non ha alcun effetto l'iniezione preventiva del siero antitossico sulla comparsa dell'edema susseguente all'iniezione dei bacilli, pure in alcuni casi può spiegare un'azione eguale, specialmente quando l'edema è poco pronunziato, a quella che produce sull'edema provocato dai veri difterici; e per questi ultimi, non in tutti i casi la prova di Spronk riesce ad impedire l'edema, ma solo a diminuirlo più o meno. Cosicchè, se si trattasse di un bacillo difterico, la cui virulenza non si spingesse al di là della semplice provocazione dell'edema, la prova di Spronk non sempre potrebbe servire a differenziarlo dai pseudo. C. Fraenkel verificò l'esperimento di Spronk, in tre bacilli provenienti dalla gola e congiuntiva di persone sane e ammalate, che producevano edema, più o meno intenso al punto di inoculazione, e constatò che l'iniezione simultanea, o preventiva, o dopo della inoculazione, dei bacilli sospetti difterici, non aveva alcun'azione sull'edema, e perciò crede che questa prova abbia carattere differenziale (51). Lesieur ha trovato invece la prova di Spronk positiva nel 35 per cento dei casi di bacilli Löffler e negativa nel 40 per cento dei casi di bacilli Hoffmann (loco citato).

Risultato ancora più spiccato della virulenza dei bacilli, diedero le prove fatte colle tossine elaborate nelle stesse condizioni dai bacilli veri difterici e dai pseudo-difterici; se si confrontano le tossine date dai 6 difterici meno virulente, e dai 6 pseudo-difterici più virulenti, cioè di quelli che alla dose indicata dimostrarono attività pei fatti locali sopradetti, abbiamo per queste ultime inoculate a dose maggiore, della massima letale nei veri difterici, in due sole reazione locale, consistente in infiltrazione edematosa limitata al punto di iniezione, nelle altre nessun fatto morboso nè locale nè generale, cosicchè sarebbe solo del vero bacillo difterico virulento molto o poco, la caratteristica proprietà d'elaborare sostanza tossica speciale, che produce la morte negli animali con reperto necroscopico caratteristico, che mai non manca anche con tossine deboli, iniettate a dose letale, e solo può essere più o meno manifesto a seconda dell'esito letale più o meno prolungato, come sempre si è osservato anche colle tossine meno tossiche, elaborate dai veri difterici.

L'ultima serie di esperimenti in riguardo alla virulenza delle due categorie di bacilli, è basata sul fatto che iniettando culture miste di streptococchi (associazione più frequente nei casi di difterite) e di bacilli difterici l'effetto è molto maggiore che non coll'inoculazione del solo bacillo difterico. Così Roux e Yersin pei primi dimostrarono che la virulenza del bacillo difterico si rinforza se iniettato insieme allo streptococco pio-

gene (loco citato). Mya (52) e Bernheim (53) provarono che nelle cavie l'infezione prodotta dalla contemporanea, o dopo un certo tempo iniezione di bacilli difterici e streptococchi, decorre più grave di quella data dal solo bacillo difterico. Hilbert constatò che questo aumento di patogenità è dato da accresciuta virulenza del bacillo, non dal potere tossico di una tossina mista sviluppatasi nella miscela (54). Schreider ha trovato che nelle culture miste dei due microorganismi si formano sostanze più tossiche di quella isolata da ciascuna cultura pura dei microorganismi (55).

Per questa prova si adoperò uno streptococco, che mercè successivi passaggi in topi e poi in conigli aumentò la virulenza al grado che 1 a 1 1/2 cmc. di cultura iniettato nella vena marginale dell'orecchio di un coniglio produceva la morte in pochi giorni costantemente in conigli di medio peso; la stessa dose iniettata sottocute nelle cavie, non dava mai la morte, ma solo ascessi più o meno estesi accompagnati o preceduti da fenomeni generali or leggieri ora più gravi. L'iniezione veniva fatta contemporaneamente mescolando le due culture pure fresche di 24 a 36 ore, iniettando la miscela nelle proporzioni indicate nella tavola; si preferì questa iniezione contemporanea promiscua nella stessa siringa dei due microorganismi, coltivati separatamente, onde eliminare l'effetto delle tossine che secondo Schreider si formano più tossiche nelle culture miste dei due microorganismi nello stesso mezzo bacillo difterico e streptococco, e non avendo i pseudo-difterici data tossina non si poteva esperimentare in condizioni del tutto pari, per giudicare dell'aumento o no della virulenza del bacillo. E per avere i due microorganismi a contatto nello stesso sito, come lo sono nei casi di infezione mista difterica, il che alle volte può mancare iniettando prima l'uno e poi l'altro microorganismo, si esperimentò coi 6 difterici meno virulenti, in confronto coi 6 pseudo che solo si dimostrarono attivi per qualche fatto morboso inoculati nelle cavie; nei primi si ebbe l'aumento della virulenza dimostrata nel n. 1 e 2 che alla dose di 2 1/2 cmc. di cultura promiscua diedero sempre la morte della cavia in un tempo molto più breve della sola iniezione del bacillo difterico alla stessa dose; nei nn. 3, 4, 5, 6, anche a dose inferiore di 1/2 cmc. di quella necessaria nell'iniezione della cultura pura del solo bacillo difterico per produrre la morte, diedero pure, egualmente, o spesso, l'esito letale nelle cavie Nei casi non seguìti da morte, oltre al notevole abbattimento dell'animale, ed estesa infiltrazione edematosa dei tessuti, si ebbe spesso sintomi di paralisi, negli altri il reperto necroscopico predominante dell'infezione difterica, specialmente l'edema gelatinoso nel tessuto cellulare e nelle sierose, due volte sole si riscontrò raccolta purulenta nel sito iniezione, senza metastasi di streptococchi negli organi centrali, il che porterebbe ad ammettere in questi casi, aumentata specialmente la viru-

lenza del bacillo difterico, non dello streptococco. Nei bacilli pseudo-difterici invece l'iniezione di culture miste allo streptococco stesso, alla dose di 3 cmc., la stessa adoperata nell'esperimentare il solo bacillo in cultura pura, non cagionò mai alcun esito letale negli animali inoculati e i fatti morbosi causati si possono ascrivere unicamente allo streptococco, che in culture pure da solo diede press'a poco gli stessi risultati. Cosicchè si può ritenere non aumentata la virulenza dei bacilli pseudo-difterici iniettati in cultura mista a streptococco in nessuno dei casi esperimentati; come pure aveva Preisich constatato che non aumentava la virulenza nello sviluppo dei bacilli pseudo-difterici assieme allo streptococco, come avveniva invece pel bacillo difterico (56). Quest'ultima prova unita alle due antecedenti, dimostra un'evidente differenza in riguardo alla virulenza, tossicità, e modalità della patogenità tra i bacilli provenienti da infezione difterica e quelli simil-difterici provenienti da mucose sane o ammalate non di difterite.

Si è visto più sopra che i nn. 1 e 2 della colonna difterici, a principio non dimostrarono maggior virulenza dei bacilli pseudo-difterici, e dopo un periodo abbastanza lungo di passaggi divennero letali alla stessa dose, che prima dava solo scarsi fatti locali, il che dimostrerebbe che il bacillo difterico può talvolta perdere, e diminuire notevolmente di virulenza, e può pure in seguito aumentarla, mentre i pseudo provati a dose alta negli animali e alcune volte in soggetti deboli e denutriti, nonostante molti passaggi ancora su variati terreni di nutrizione si mantennero costantemente eguali in virulenza, nè differenze per la patogenità si constatarono tra le prime e le ultime prove, come succede dei comuni saprofiti. Questo sarebbe in parte in contraddizione con quanto crede possibile il Lesieur, che sia con forti dosi di bacilli pseudo-difterici, sia con dosi ordinarie precedentemente rinforzate si possa ottenere delle paralisi simili a quelle che determina il vero bacillo difterico (loco citato).

La ricerca del bacillo difterico virulento nel naso e nella gola delle persone assistenti difterici fu negativa, in 22 esami si riscontrarono bacilli pseudo-difterici privi di virulenza, come nelle persone che mai furono a contatto con difterici. Da questo riscontro, benchè in numero di casi non numerosi, però, diligentemente indagati, e alcuni con ripetuti esami nello stesso individuo, come negli infermieri dell'ospedale, non resta confermata l'asserzione di Korber di Fourlenton Alex. e Lewlyn Will. che ammettono possibile la trasmissione dell'infezione difterica per la presenza nella gola e nel naso di veri bacilli difterici, virulenti nelle persone che hanno avvicinati difterici, senza essere loro stessi attaccati.

Nei casi in cui per contatto diretto, o indiretto, il bacillo difterico arriva alle mucose delle prime vie aeree più che ospite innocuo tanto

negli adulti come nei bambini può rendersi causa dell'infezione, specialmente frequente negli ultimi; e le trasmissioni dirette possibili da persone ammalate o convalescenti, sono fatti che si osservano tutti i giorni e non nei soli bambini.

Schirner (57) cita un caso di congiuntivite pseudo-membranosa da bacillo difterico virulento, che diede luogo nell'infermiere assistente ad una grave faringite difterica; due altri casi in adulti vennero da me osservati in due militari; un tenente, più che trentenne, che contrasse la difterite assistendo una sua bambina difterica e versò in gravissimo stato, con postumi di paralisi che portarono a lungo la convalescenza; l'altro in un marinaio della R. marina che in casa di conoscenti, per fare tacere una bambina che piangeva, non sapendola affetta da difterite, la prese in braccio sollevandola dalla culla, baciandola ripetute volte, s'ammalò di una infezione gravissima e portato all'ospedale militare della Spezia, soccombeva nonostante la cura sieroterapica, in pochi giorni; all'autopsia riscontrai una forma discendente con pseudo-membrane sino ai piccoli bronchi. Se si ammettesse, come pretende Korber, principale veicolo di infezione le persone sane che hanno avuto contatto con difterici, pel fatto che possano impunemente ospitare nella gola e nel naso bacilli difterici virulenti, il numero dei casi di difterite ad ogni ammalato susseguenti dovrebbe essere di gran lunga maggiore, eppure negli infermieri dell'ospedale, che permangono giornate intiere a contatto cogli infetti, e che non hanno mai praticato, nè loro fu consigliata la disinfezione del naso e gola con doccie di sublimato come consigliano Fourlenton Alexander e Lewyn Williams, più sopra citati, per quanto abbia investigato e domandato per due anni di seguito, non si è mai verificato nè in casa loro nè dei loro parenti amici, ove quasi sempre hanno contatto con bambini, alcun caso di trasporto dell'infezione. In molti casi invece, potei accertare che molti bambini colpiti di diferite, erano stati a contatto diretto o indiretto con altri bambini ammalati, e convalescenti, nella stessa casa, presente l'ammalato, o quando questo non vi era più cogli oggetti già toccati o circondanti il difterico.

Così la ricerca sulla biancheria appartenente a difterico, sul pavimento della sala difterici ospedale, e nella gola di una bambina convalescente alla vigilia di essere licenziata dall'ospedale, che diede il riscontro di bacilli virulenti capaci di produrre la morte nelle cavie (nn. 10, 4 e 11 della tavola) riesce a conferma della non rara trasmissione indiretta possibile per mezzo degli oggetti tutti circondanti l'ammalato, che possono trattenere, con mucosità nasale e della gola, frammenti di pseudo-membrane, nelle quali lentamente disseccate e conservate in stato di umidità, Roux e Yersin trovarono che il bacillo difterico conserva la viru-

lenza per un anno, e del pericolo ancora possibile di trasmissione da parte dei convalescenti (58); Russel trovò ancora dopo 59 giorni il bacillo della difterite virulenta in un convalescente (59), Wright ed Emerson e vari altri hanno riscontrato non solo sul pavimento delle sale d'isolamento dei bambini affetti da grupp e angine difteriche, ma pure nei capelli, nei vestiti delle persone a contatto cogli ammalati (60); nel latte venne riscontrato da Klein il bacillo difterico (61), da Eyre lo stesso nel latte centrifugato 14 volte su 30 esami (62).

Passando, in ultimo, alla finora non dimostrata causa eziologica, ammessa possibile da alcuni autori, che credono in alcuni casi potersi trattare di una autoinfezione, cioè di un bacillo pseudo-difterico, ospite comune del naso e gola di persone sane, che per cause ignote possa acquistare le proprietà biologiche del bacillo della difterite e dare l'infezione difterica, non si potrebbe spiegare come vi possano essere località, paesi, dove da anni non si è verificato un caso di difterite, e chi sa quanti bacilli pseudo-difterici albergano nelle fauci e naso degli abitanti, e finchè non si è importato il germe infettivo, non si verificano i casi isolati, che danno in seguito le epidemie.

Come in tutte le altre infezioni, così anche per la difterite le cause vere della diffusione, debbono riscontrarsi nella trascuranza delle misure profilattiche consigliate dall'igiene, quali il rapido isolamento dell'infermo, la rigorosa disinfezione di tutto quanto viene a contatto di questo, con mezzi capaci di distruggere il germe infettivo, la sorveglianza sui convalescenti, specialmente quando sono congedati dagli ospedali quariti, bensì ma ancora capaci di trasmettere la malattia; così praticando nella più grande città del mondo, a Londra, colla creazione del « Metropolitan Asylum Board », da 15. 37 per mille abitanti, e 13. 95, la mortalità per la difterite è scesa a 0. 40 e 0. 39 (63).

Riassumendo, le conclusioni delle ricerche fatte sull'interessante questione dei bacilli pseudo-difterici in rapporto all'eziologia e profilassi della difterite, sebbene non così estese come avrei desiderato, sarebbero:

1. Nello stato attuale delle nostre cognizioni non si possiede alcun mezzo sicuro di rapido differenziamento del bacilo difterico dal pseudo-difterico.

2. La virulenza solo del bacillo difterico vero, lo distingue dal bacillo pseudo-difterico; alle volte può sospendersi più o meno a lungo la virulenza del vero difterico, in seguito può riacquistarla; il pseudo-difterico resta sempre nello stesso grado.

3. L'associazione a streptococco virulento aumenta la virulenza del bacillo difterico, anche poco virulento, niente quella del pseudo-difterico, anche quando riesce a manifestarsi con fatti locali, edema, ecc.

4. È esclusiva proprietà del bacillo difterico vero la produzione di tossina speciale, mentre il pseudo non dà alcun principio tossico.

5. Nella gola e naso delle persone assistenti difterici, si riscontrano bacilli pseudo-difterici privi di virulenza, nella stessa proporzione press'a poco delle persone che non sono mai state a contatto con difterici; è quindi poco probabile possano farsi veicolo d'infezione per questi bacilli, che forse anche prima che assistessero difterici si trovavano nelle mucose della loro bocca, e cavità nasale.

6. Come conseguenza i veri efficienti della diffusione dell'infezione sono il malato o convalescente e i prodotti morbosi di questi, contenenti il germe infettivo, cioè il vero bacillo difterico virulento.

Al termine di questo lavoro i miei ringraziamenti agli egregi primari dell'Ospedaletto Infantile dottori Federici e Villa, e agli specialisti dottori Deamicis e Rotondi, in un agli altri colleghi, che mi aiutarono in queste ricerche.

Tabella riassuntiva degli esperimenti.

Bacilli difterici.

Num. d'ord.	Provenienza	Colorazione Neisser	Virulenza		Prova di Sprouk iniezione preventiva di siero antitossico
			Dose — cmc.	Esito	Esito
1	Istituto d'igiene	+	2 ½	— + edema meno pronunziato	Non si manifesta
2	Clientela privata	— provata più volte	2 ½	— + id.	Id.
3	Gabinetto batteriologico . .	+	2 ½	+ +	
4	Pavimento sala difterici Ospedaletto	— poi + dopo parecchi passaggi	2 ½	+ + edema meno pronunziato	Poca o nessuna diminuzione
5	Clientela privata	+	2	+ + id.	Non si manifesta
6	Grupp laringeo difterico Ospedaletto	+	2	+ + id.	Id.
7	Istituto d'Igiene	— provata più volte	2	+ +	
8	Grupp difterico Ospedaletto	+	2	+ +	
9	Grupp difterico clientela privata.	+ piccole scarse granulazioni solo metodo Piorkowscki.	1 ½	+ + edema meno pronunziato	Forte diminuzione
10	Biancheria infermo difterite	+ id.	1 ½	+ +	
11	Difterite bambina convalescente Ospedale.	+	1 ½	+ +	
12	Clientela privata.	+	1	+ +	
13	Gabinetto bacteriologico . .	— provata più volte	1	+ +	
14	Difterite Ospedaletto . . .	— id.	1	+ +	
15	Clientela privata.	+	1	+ +	
16	Difterite Ospedaletto . . .	+	1	+ +	
17	Clientela privata.	+	1	+ +	
18	Difterite Ospedaletto . . .	+	½	+ +	

Num. d'ord.	Tossina b. difterici che diedero tossine più deboli (tossina di 20 giorni in brodo alcalino Roux)		Num. d'ord.	Associazione b. difterici meno virulenti con streptococco virulento	
	Dose — cmc.	Esito		Dose — cmc.	Esito
1	1 ¼	+ +	1	2 ½	+ +
3	1	+ +	2	2 ½	+ +
5	1	+ +	3	2	— +
7	7/10	+ +	4	2	+ +
8	7/10	+ +	5	1 ½	— +
9	5/10	+ +	6	1 ½	+ +

(Associazione, Esito, casi 1–6:) Nei casi non letali abbattimento, infiltrazione edematosa estesa, spesso paralisi. In quelli con esito letale quadro necroscopico quasi sempre corrispondente all'infezione difterica.

N.B. - Nella prima colonna, il segno + indica *esito positivo*; — *esito negativo*: nelle altre colonne, + indica *esito letale*; — *vivente animale*.

Bacilli pseudo difterici.

Num. d'ord.	Provenienza	Colorazione Neisser	Virulenza		Prova di Sprouk iniezione preventiva di siero antitossico — Esito
			Dose — cmc.	Esito	
1	Congiuntiva.	+	3	— edema più manifesto	Nessuna differenza
2	Angina semplice, fauci. . .	—	id.	— — id.	Id.
3	Naso con croste ozenatose.	—	id.	— — id.	Forte diminuzione
4	Fauci persona sana	—	id.	— — leggiero	Nessuna differenza
5	Naso infermiere assistente difterici.	+	id.	— — id.	Non si manifesta
6	Angina scarlattinosa, fauci	—	id.	— — leggiero susseguito da ascessolino	Nessuna differenza
7	Id.	+	id.	— —	
8	Naso persona affetta rinite cronica.	—	id.	— — nulla	
9	Fauci persona assistente difterici.	—	id.	— — id.	
10	Angina morbillo, fauci. . .	—	id.	— — id.	
11	Naso infermiere assistente difterici.	—	id.	— — id.	
12	Angina pseudo grupale, fauci	+	id.	— — id.	
13	Tonsillite cronica, fauci. .	—	id.	— — id.	
14	Naso croste ozenatose. . .	+	id.	— — id.	
15	Fauci laringo–faringite granulosa.	—	id.	— — id.	
16	Fauci angina follicolare . .	—	id.	— — id.	
17	Naso persona affetta da criocistite e corizza cronica.	—	id.	— — id.	
18	Vagina (catarro cronico e metrite).	—	id.	— — id.	

Num. d'ord.	Tossicità dei primi b. pseudo difterici più virulenti (Tossina di 20 giorni in brodo alcalino Roux)		Num. d'ord.	Associazione a streptococco virulento degli stessi primi b. pseudo difterici	
	Dose — cmc.	Esito		Dose — cmc.	Esito
1	2	— — leggiera infiltrazione sito iniezione	1	3	— — tumefazione tessuti, abbattimento, ascesso
2	id.	— — nulla.	2	id.	— — id.
3	id.	— — id.	3	id.	— — piccola escara necrotica
4	id.	— — id.	4	id.	— — piccolo ascesso
5	id.	— — id.	5	id.	— — id.
6	id.	— — leggiera infiltrazione sito iniezione.	6	id.	— — raccolta purulenta che si fa profonda, si riassorbe spontaneamente

LETTERATURA.

1. Löffler. Centralb. für Bact. und Par., 1887, Band II, pag. 105.
2. Hoffmann. Wiener med. Wochensch., n. 314.
3. Escherich. *Zur Frage des Pseud. Bacil. Dipth.*, Berlin. klinisch. Wochen., n. 21-22, 1893.
4. Fraenkel e Uthaff. *Ueber das Vork. des Löff. Bacil.*, Berlin. klinisch. Woch., n. 2, 1893.
5. Roux e Yersin. *Contrib. à l'étude de la diph.* Annales Inst. Pasteur, 1890.
6. De Simoni. *Beit. zur Morph. und. Biol. des pseu. diph. Bacil.* Cent. f. Bact., Band 26, n. 22-23.
7. De Simoni. *Sulla frequente presenza, ecc.* L'Ufficiale Sanitario, n. 6, pag. 241.
8. Garatt and Washbourn. *A systematic bact. exam. of the fauc. in scar. fev.* Brit. med. journ., vol. I, pag. 893. Ref. Baumgarten. Jahr. path. mic. Erst. Abt., 1899, pag. 259.
9. Lesieur. Journ. de Physiol. et Pathol. gen., n. 6, pag. 1901. Ref. Riforma Medica, vol. 1, n. 2, 1902.
10. Jean Hallé. *Rech. s. la bact. du canal génit.* Paris, Thèse pour le doct., 1898.
11. M. C. Clure. Ref. Baumgarten. Jah. pat. mic. Erst. Abt. 1898, pag. 312.
12. Spirig. W. *Die streptotrix Acnom. natur. d. Diph. bac.* Centr. f. Bact., Band 20, n. 18-19, pag. 560.
13. Flügge. *Die Microorg.*, vol. II, 1896, pagina 410.
14. Concetti. *Forma acnom. del b. dif.* Annali d'Igiene Sperim., pag. 405, 1901, Roma.
15. Hala. Semaine Médic., pag. 247, 1901.
16. Kruse. Flügge micror. II Aufl., 1896, Band I, 478.
17. Schauz, Berlin. klin. Woch., 1896, n. 12.
18. Martin. Annal. Inst. Pasteur, 1892.
19. Escherich. Berlin. klin. Woch., 1893, n. 21.
20. Slawyk und Manicatide. *Unter ub. 30 versch. Dipth. stam.* Zeitsch. f. Hygien., Band 29, pag. 181.
21. Fraenkel. *Zur Unters. des ech. u. fals. Diph. bac.* Hygienisch. Rundschau, n. 20, 1896.
22. Nicolas. C. R. de la Soc. de biol., n. 33, novembre 1895.
23. De Martini. Cent. f. Bact. par. 1897, pag. 87.
24. Escherich. L. c. e *Aetiol. und Pathol. der epid. Diph. und der Diph. Bac.* Wien, 1894, Holder.
25. Spronk. Semaine méd., 1897, pag. 353.
26. Lubowski. Zeitsch. f. Hyg., vol. 35, 1901
27. Ernst. Zeitsch. f. Hyg., Band IV e V.
28. Crouch. New York med. journ., 62, n. 14, 1895.
29. Neisser. Zeitsch. f. Hyg., vol. 24, 1897, pag. 443.
30. Bronstein. Berl. klinisch. Wochen., n. 7, 1900.
31. De-Nigris. Annali d'Igiene Sperim., pagina 427, 1901, Roma.
32. Fraenkel C. Cent. f. Bact., Band XXIV, 1898.
33. Kurth. *Ueber die Diagn. des Diph. B.*, Zeitsch. f. Hyg., Band 28. Ref. Baumgarten, 1898, pag. 251.
34. Coppez H. *Etude sur la Diph. Ocul.* Ref. Baumgarten. Jahr. Erst. Abt., 1899, pagina 258.
35. Korber. *Die Verb. d. Diph. B. aus d. Mundsch.* Zeitsch. f. Hyg., Band 31, pagina 443.
36. Dalla Vedova. Gazzetta degli Ospedali, n. 97, 1898.
37. Piorkowschi. *Ueb. ein Mod. der Diph. B. Farb.* Centr. f. Bact., n. 2, 1901, pag. 63.
38. Rowart. *Zur Neiss. Farb. d. Diph. Bac.* Centr. f. Bact. u. Par., n. 13, pag. 575, 1901.
39. Roux e Yersin. Annales Inst. Pasteur, 1890, vol. IV, pag. 409.
40. Zamiko. Cent. f. bact., 1889, Band VI, pag. 153.
41. Park. The medic. record, 1892, 30 luglio-6 agosto.
42. Sevestre et Legendre-Lesieur. L. c.
43. Salter A. *The path. of the pseud. diph. bac.* Baumgarten Ref. Jahr. Erst. Abth., 1899, pag. 269.
44. Spirig. *Ueber die Diph. ein Hausepid.* Zeit. f. Hygien., Band 30, pag. 511.
45. E. Levin. Semaine médic., 1901, pag. 271.
46. Fourlenton Alexander and Lewlyn Williams. *On the conveg. of Diph. Infec.* The Lancet, 1897, n. 23. Ref. Baumgarten, Ert. Abl., 1899.
47. Seitz I. *Diph. bac. in ein panar.* Ref. Baumgarten, 1899, pag. 260.
48. I. Nicolas et F. Arloing. *Influence de div. mil. nutrit. sur la veg. et virul. b. diph.* C. R. Société de Biolog. Séance 23 décembre 1899.
49. Nicolle. Annales Inst. Pasteur, 1896, X, pag. 333.
50. Martin. Annales Inst. Pasteur, 1898, XII, pag. 27.
51. C. Fraenkel. *Zür Unters. des ech. und fals. Diph. Bacil.* Hygienis. Rundschau, 1896, n. 20.

52. G. Mya. Cent. f. Bact., 1894, Band XXI, n. 18, e *Sulla patogenesi della broncopolmonite dif.* Policlinico, n. 11, 1895.
53. Bernheim. Zeitsch. f. Hyg., Band XVIII, n. 38, 1894.
54. Hilbert. *Die Rolle des Strept. bei der Diph.* Ref. Baumgarten, Jahr. Erst. Abt., pagina 22, 1899.
55. Schreider. *Ueber Misch. Kult. von Strept. und Diph.* Centr. f. Bact. XI, 1892, p. 289.
56. Preisich. Ref. Baumgarten. Jahr. Erst. Abt., 1898, pag. 247.
57. Schirner. *Zur Klin. Bilde der Diph. Bac.* Graefe Archiv., 40, 1894.
58. Roux e Yersin. Ref. Traité de bact. P. Miquel, R. Cambier, pag. 378, 1902.
59. Russel H. *The Diph. bac.* Journ. of the American Assoc., vol. 32. pag. 1427. Ref. Baumgarten, pag. 275, 1899.
60. Wright et Emerson. Centr. f. Bact., 1893, b. XIV, pag. 756.
61. Klein. Centr. f. Bact., 1890, VII, p. 489.
62. Eyre S. W. *Bacil. Diph. in Milk.* Brit. journ., vol. 2, pag. 586. Ref. Baumgarten, 1899.
63. *Comment la plus grande ville du monde se défend. cont. les malad. infect.* Semaine médic., 1900, pag. 210.

II.

Istituto d'Igiene sperimentale della R. Università di Siena
diretto dal prof. A. Sclavo

Sulla varia efficacia dei sieri terapeutici a seconda del punto di penetrazione dei corrispondenti germi infettivi.

Ricerche sperimentali del prof. dott. AGENORE ZERI.

(Continuazione e fine, vedi fasc 8).

III. — *Inoculazioni di diplococco e siero immunizzante Pane.*

Come nelle infezioni sperimentali prodotte dal microrganismo del carbonchio ematico, così anche in quelle suscitate dal diplococco, mi prefissi di studiare il valore immunizzante del siero Pane, qualora il germe fosse inoculato nella camera anteriore dell'occhio. Volli da prima ripetere anche per questo microrganismo le prove preliminari, comparando il destino di conigli inoculati sotto la cute e quello degli inoculati nella camera anteriore con la medesima quantità di virus. Usai dosi di questo differenti e partendo da quantità generose pervenni ad inoculare quantità minime, valendomi al solito del coltellino di Gräfe intriso di una emulsione in brodo di germi.

Il virus da inoculare era costituito costantemente da una emulsione in brodo di una patina di cultura di diplococco, su agar, mediocremente sviluppata, tenuta per 24 ore al termostato a 35°.

La cultura era stata ottenuta infettando un coniglio col contenuto di un uovo, inoculato, secondo il metodo Sclavo, un mese prima con sangue di un coniglio morto di infezione diplococcica.

La cultura venne, durante le mie esperienze, mantenuta attiva con successivi passaggi nel coniglio e con ripetuti trasporti su nuovi mezzi nutritivi.

Avvenuta la morte dell'animale praticava l'autopsia e confermava la diagnosi anatomo-patologica con la ricerca batteriologica, eseguendo dal contenuto dell'occhio del cadavere del coniglio (se quivi inoculato) e dal sangue del cuore preparati colorati e culture in agar ed in brodo.

Per brevità riporto nelle tabelle seguenti (tab. XVI, XVII, XVIII, XIX), gli esperimenti praticati, facendo al solito notare che i casi riferiti rappresentano solo una parte dei conigli inoculati, quelli cioè nei quali la precisione e l'esattezza della tecnica non lasciava adito a dubbio alcuno.

TABELLA XVI.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto	Esito	Osservazioni
235	1200	$^{1}/_{10}$ cmc. emulsione patina in 5 cmc. di brodo.	Occhio	Morto dopo 26 ore	Setticemia diplococcica. Diagnosi anatomica e batteriologica.
236	1250	»	»	» 18 »	»
237	1000	»	»	» 20 »	»
238	1050	»	»	» 18 »	»
239	1350	»	»	» 24 »	»
240	1100	»	»	» 38 »	»
241	1000	»	»	» 20 »	»
242	950	»	»	» 50 »	»
243	950	»	Cute	» 20 »	»
244	1300	»	»	» 58 »	»
245	1200	»	»	» 48 »	»
246	1250	»	»	» 60 »	»
247	1150	»	»	» 24 »	»
248	1000	»	»	» 52 »	»
249	980	»	»	» 28 »	»
250	1150	»	»	» 38 »	»

TABELLA XVII.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto	Esito	*Osservazioni*
251	1150	$^1/_{20}$ cmc. emulsione in 5 cmc. di brodo	Occhio	Morto dopo 24 ore	Setticemia diplococcica. Diagnosi anatomica e batteriologica.
252	1300	»	»	Vivo!	—
253	1200	»	»	Morto dopo 22 ore	Setticemia diplococcica. Diagnosi anatomica e batteriologica.
254	1300	»	»	» 50 »	»
255	1400	»	»	» 20 »	»
256	1000	»	»	» 24 »	»
257	950	»	Cute	» 45 »	»
258	1200	»	»	» 36 »	»
259	1250	»	»	» 48 »	»
260	1300	»	»	» 24 »	»
261	1100	»	»	» 52 »	»
262	1250	»	»	» 38 »	»

TABELLA XVIII.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto	Esito	*Osservazioni*
263	1100	$^1/_{20}$ cmc. emulsione di patina in 10 cmc. di brodo.	Occhio	Morto dopo 30 ore	Setticemia diplococcica. Diagnosi anatomica e batteriologica.
264	1100	»	»	» 50 »	»
265	1200	»	»	» 32 »	»
266	950	»	»	» 48 »	»
267	1300	»	»	» 40 »	»
268	1000	»	»	» 52 »	»
269	1000	»	Cute	» 48 »	»
270	1300	»	»	» 70 »	»
271	950	»	»	» 36 »	»
272	1150	»	»	» 32 »	»
273	1350	»	»	» 58 »	»
274	1200	»	»	» 60 »	»

TABELLA XIX.

Numero d'ordine	Peso del coniglio — grammi	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto	Esito	*Osservazioni*
275	1300	Germi aderenti coltellino Gräfe	Occhio	Morto dopo 36 ore	Setticemia diplococcica. Diagnosi anatomica e batteriologica.
276	1000	»	»	» 58 »	»
277	950	»	»	» 50 »	»
278	1200	»	»	» 40 »	»
279	1050	»	»	» 48 »	»
280	1000	»	»	» 46 »	»
281	1050	»	Cute	» 58 »	»
282	1100	»	»	» 60 »	»
283	1300	»	»	» 64 »	»
284	1250	»	»	» 60 »	»
285	1000	»	»	» 68 »	»
286	890	»	»	» 48 »	»

NB. L'emulsione in cui era bagnato il coltellino era fatta sospendendo la patina di coltura di diplococco, su agar, di 24 ore in 5 cmc. di brodo.

Dai risultati riferiti nelle tabelle ultime (XVI, XVII, XVIII, XIX), riguardanti le inoculazioni di diplococco di Fränkel nei conigli, emerge anche per questo microrganismo, come per quello del carbonchio, la sua maggiore virulenza, allorchè esso venga iniettato nella camera anteriore dell'occhio. Anche inoculando in questo punto quantità limitata di germi, quali possono aderire ad un coltellino di Gräfe semplicemente bagnato in una emulsione di diplococco in brodo, la morte del coniglio non tarda a venire e fatalmente l'animale soccombe in tempo più rapido che non quando lo stesso virus in egual dose e con l'identica tecnica sia immesso sotto la pelle.

Con l'acquisto di tali risultati, ottenuti con le inoculazioni di diplococco, la ricerca dell'efficacia del siero anti-pneumonico, a seconda del punto di penetrazione dei germi, aveva una base identica a quella presentata dal virus carbonchioso.

Il siero adoperato è quello proposto dal prof. Pane, preparato nell'Istituto siero-terapico napoletano, ove il detto siero è ricavato dagli asini ad alta immunizzazione.

Mi servivo della qualità di siero n. 2, dichiarato capace di neutralizzare nella quantità di 1 cmc. non meno di 3000 dosi mortali di pneumococchi.

Riferisco nella tabella seguente (XX) le varie esperienze eseguite in tempi diversi inoculando nelle vene differenti quantità di siero.

In calce ad ogni gruppo di esperimenti è riportato l'esito delle inoculazioni sottocutanee eseguite sui conigli a scopo di controllo.

Le ricerche col siero antipneumonico Pane furono praticate in numero limitato non potendo disporre di quello in quantità rilevante senza notevole dispendio di danaro.

TABELLA XX.

Numero d'ordine del coniglio	Data dell'esperimento	Peso del coniglio — grammi	Quantità di siero inoculato nelle vene	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto del virus	Esito	*Osservazioni*
287	3-IX-1902	1400	5 cmc.	1/10 cmc. emulsione patina in 5 cmc. di brodo	Camera anteriore	Morte dopo 10 giorni	Panoftalmite, setticemia diplococcica. — Diagnosi anatomica e batteriologica.
288	»	1150	»	»	»	» 5 »	»
289	»	1200	»	»	»	» 7 »	»
290	»	1150	»	»	Cute	Vivo	Non edema locale.
291	»	1400	»	»	»	»	»
292	»	1450	»	»	»	»	»
293	»	1100	Senza siero	»	»	Morte dopo 24 ore	Setticemia diplococcica.
294	»	1300	»	»	»	» 40 »	»
295	»	1000	»	»	»	» 28 »	»
296	8-IX-1902	1150	2 cmc.	»	Camera anteriore	Vivo	Essudato camera anteriore. 22 giorni dopo: paralisi treno posteriore.
297	»	950	»	»	»	Morte dopo 48 ore	Setticemia diplococcica.
298	»	900	»	»	Cute	» 4 ½ giorni	Edema lieve punto innesto.

Segue TABELLA XX.

Numero d'ordine del coniglio	Data dell'esperimento	Peso del coniglio — grammi	Quantità di siero inoculato nelle vene	Quantità di virus inoculato	Punto d'innesto del virus	Esito	*Osservazioni*
299	8-IX-1902	1000	2 cmc.	$^1/_{10}$ cmc. emulsione patina in 5 cmc. di brodo	Cute	Morte dopo 5 giorni	Edema lieve punto innesto.
300	»	1000	Senza siero	»	»	» 28 ore	Setticemia diplococcica.
301	»	1700	»	»	»	» 36 »	»
302	10-IX-1902	1200	1 cmc.	»	Camera anteriore	» 56 »	»
303	»	1100	»	»	»	» 50 »	»
304	»	1000	»	»	»	» 48 »	»
305	»	1350	»	»	»	» 48 »	»
306	»	1220	»	»	Cute	Vivo	Non edema punto innesto.
307	»	1300	»	»	»	Morte dopo 4 giorni	Setticemia diplococcica.
308	»	1100	»	»	»	» 3 »	»
309	»	980	»	»	»	» 4 »	»
310	»	1500	Senza siero	»	»	» 30 ore	»
311	»	1450	»	»	»	» 38 »	»

*
* *

Di fronte ai risultati ottenuti si impone la conclusione della minore efficacia del siero anticarbonchioso e di quello antipneumonico quando il coniglio acquisti l'infezione per la via dell'occhio.

Sono così evidenti e così costanti i risultati, tratti dall'esperimento, che non si può negare ad essi il più grande valore probativo. Tanto più poi spicca l'importanza loro quando si consideri il fatto, già messo in rilievo, circa la differente quantità di germi impiegati ad infettare il coniglio, rispettivamente per la via della cute e dell'occhio, per questa incomparabilmente minore a causa della fuoriuscita del liquido dalla camera anteriore, quando si estrae l'ago.

Molto probabilmente questa minore azione dei due sieri deve porsi in rapporto con la maggiore gravità dell'infezione, quando questa abbia avuto per porta di ingresso la camera anteriore dell'occhio: che anzi parmi possa affermarsi che l'un fatto sia in relazione e in appoggio dell'altro.

Ho già ricordato che per quanto riguarda il carbonchio dei piccioni Metchnikoff ritiene più grave l'infezione quando il germe penetri nella camera anteriore dell'occhio anzichè sotto cute, ma anche per altre infezioni si conosceva la severità di esse quando i germi fossero innestati per quella via. Così è conosciuto che la rabbia si sviluppa più sicuramente, quando il virus vien deposto nella camera anteriore, che non quando è messo sotto cute.

Sin dall' inizio delle ricerche batteriologiche Cohnheim e Baumgarten riconobbero che l' introduzione del materiale infettante nella camera anteriore dell'occhio era mezzo sicurissimo per produrre la tubercolosi.

Roger (1) ha, inoltre, dimostrato come il virus del carbonchio sintomatico, che non esercita alcuna azione nociva sul coniglio, si sviluppa facilmente e dà luogo alla morte dell'animale, quando l'inoculazione è praticata nella camera anteriore, che anzi è questo il solo punto dell'organismo in cui si ottiene un facile risultato.

Potrebbe da taluno sospettarsi che i miei risultati si trovino in totale opposizione e in completo disaccordo con quelli ottenuti da Manfredi e Viola, i quali pure introdussero germi per la camera anteriore ed ottennero la salvezza dei loro animali e non una più grave infezione. Ora nulla osta a ritenere come avvenimento possibile che inoculando per tal via germi in quantità straordinariamente minima non riescano questi a infettare un organismo, trattenuti ed attenuati nelle maglie dei gangli linfatici, ma ammettendo anche ciò non è implicitamente consentito che quantità maggiori di parassiti inne-

(1) Roger. *Le malattie infettive.* Pag. 155. Trad. riveduta da B. Silva. Torino, 1903.

stati nella camera anteriore debbano pur essere meno virulente. Invece alla stregua dell' esperimento poteva ben accadere, come è occorso a me di rilevare, che dosi più rilevanti introdotte per l'occhio esercitassero un potere infettante massimo ed anche più grande di quello che avrebbero manifestato se introdotte sotto la pelle del coniglio.

I due effetti diametralmente opposti: piccola dose di virus-immunizzazione dell'animale; dose poco maggiore-infezione gravissima, quando sieno considerati con superficialità potrebbero parere quasi paradossali, ciò che non è in realtà quando si cerchi di mettere in evidenza con la dovuta critica le ragioni e gli argomenti capaci di spiegare, almeno in via ipotetica, il decorso più grave di un'infezione che abbia avuto per punto di partenza l'occhio. In questa parte dell'organismo infatti i mezzi di difesa debbono essere probabilmente limitatissimi. Ammessa la camera anteriore dell'occhio come una delle parti dell'organismo più deboli ed indifese ben si comprende come ivi giunti i germi in dose superiore alla mortale minima vi possano mantenere indisturbata la loro virulenza ed indisturbati moltiplicarsi, preparando così una carica infettiva a cui l'organismo ricettivo infettato non può far argine e deve fatalmente soccombere in modo più rapido, nonostante le difese messe in opera. Laddove ben altrimenti procederebbero le cose quando i germi penetrati nella camera anteriore sieno in pochissimo numero. Quindi per quanto rapida sia la loro moltiplicazione non possono divenire così numerosi da poter progredire oltre con immutata virulenza forzando le barriere che loro si oppongono, ma scarsi, come sono, spinti dal corso ineluttabile del circolo linfatico nei gangli trovano in questi la loro attenuazione.

*
* *

Un fatto che mi è occorso di osservare ripetutamente durante i riferiti esperimenti e che merita di essere segnalato è quello su cui già richiamò per primo l'attenzione Sclavo (1), cioè delle paralisi tardive presentate dai conigli inoculati contemporaneamente di un virus e di siero immunizzante o semplicemente di solo virus.

I conigli che andarono incontro a tale incidente furono in numero di sei sopra 312 su cui esperimentai e sebbene di tale contingenza morbosa se ne sia accennato nelle tabelle riassuntive delle osservazioni fatte, credo opportuno riferire qui più minutamente la storia di ciascuno dei sei conigli.

---

(1) A. Sclavo. *Sulle paralisi tossiche di natura carbonchiosa.* Atti della R. Accademia dei Fisiocritici, Serie IV, vol. XIII.

Coniglio *A* (n. 72) grammi 1150.

2 agosto 1902. S'inocula il coniglio nella camera anteriore dell' occhio mediante un coltellino Gräfe bagnato in un'emulsione in 20 cmc. di brodo di patina di coltura di carbonchio.

1 settembre 1902 (31° giorno). Si trova al mattino con paralisi di moto e di senso degli arti posteriori e con perdita delle urine e delle feci.

8 ottobre 1902. Morte.

Coniglio *B* (n. 202) grammi 1300.

15 agosto 1902. L'animale è inoculato nella camera anteriore dell'occhio con 1/20 di cmc. di emulsione di patina di cultura di carbonchio su agar in 20 cmc. di brodo e poco dopo riceve nelle vene 5 cmc. di siero miscela.

17 settembre 1902 (33° giorno). Al mattino paralisi di moto e di senso degli arti posteriori, nel pomeriggio la paralisi si estende all'arto anteriore sinistro. V'è perdita di feci e di urina.

Nei giorni seguenti la paralisi è completa nei quattro arti, la presa del cibo è impossibile ed il coniglio viene alimentato artificialmente.

25 settembre 1902. Morte.

Coniglio *C* (n. 211) grammi 1600. 15 agosto 1902.

Si pratica dapprima inoculazione sottocutanea di 1/10 di cmc. di emulsione in 20 cmc. di brodo di patina di cultura di carbonchio su agar e subito dopo il coniglio riceve nelle vene 4 cmc. di siero di miscela.

20 settembre 1902 (36° giorno). Paralisi di moto e di senso arti posteriori e paralisi vescicale e rettale.

24 settembre. La paralisi si estende agli arti anteriori. Nutrizione difficile.

28 settembre. Ipertonia degli arti posteriori.

10 ottobre 1902. Morte.

Coniglio *D* (n. 171) grammi 1200.

6 agosto 1902. Riceve 5 cmc. di siero d'asino nelle vene e poco dopo sotto la pelle 1/10 di cmc. di un emulsione di patina di cultura di carbonchio su agar in 5 cmc. di brodo sterile.

26 settembre 1902 (51° giorno). Paralisi di moto e di senso del treno posteriore; l'animale perde urina e fecce.

5 ottobre. Contrattura agli arti paralizzati.

19 ottobre. Morte.

Coniglio *E* (n. 207) grammi 1050.

15 agosto 1902. Si pratica dapprima inoculazione sottocutanea di 1/10 cmc. di emulsione in 20 cmc. di brodo di patina di cultura su agar di carbonchio e subito dopo si inietta nelle vene 5 cmc. di siero miscela.

25 settembre 1902 (41° giorno). Paralisi del treno posteriore come nel coniglio *A*.

4 ottobre 1902. Stato ipertonico degli arti paralizzati.

28 ottobre 1902. Morte.

Coniglio *F* (n. 296) grammi 1150.

8 settembre 1902. Riceve un' iniezione endovenosa di 2 cmc. di siero Pane n. 2 e contemporaneamente 1/10 di cmc. di emulsione di pneumococco (patina cultura su agar sospesa in 5 cmc. di brodo sterile).

30 settembre 1902. Paralisi di moto e di senso del treno posteriore.

8 ottobre. La paralisi s'è estesa agli arti anteriori.

Il coniglio è alimentato artificialmente.

8 ottobre 1902. Morte.

Riassumendo, i fenomeni nervosi si presentarono in 5 conigli infettati di carbonchio ed in uno solo inoculato di diplococco e tra i carbonchiosi 4 avevano ricevuto cultura e siero ed uno solo cultura.

Sclavo invece constatò le paralisi solo che nei casi in cui si era iniettato siero e cultura.

Io ottenni tali paralisi sia in seguito alla iniezione endoculare, che a quella sottocutanea del virus carbonchioso.

In quanto alle paralisi di origine diplococcica nessuno ne parla tranne Tizzoni e Panichi (1), nella recentissima loro pubblicazione sul siero antipneumococcico e in un'altra precedente (2).

Considerando i soli conigli infettati di carbonchio, per poter stabilire la sede della lesione nervosa e tentare quindi di tracciare la patogenesi di questa, occorre riassumere i breve in fatti rilevati, e già in parte esposti, sui cinque conigli colpiti:

a) la comparsa della paralisi fu tardiva: dal 31° giorno fino al 51°, cioè dopo l'inoculazione di siero immunizzante e cultura o di sola cultura;

b) la sintomatologia fu in tutti i conigli identica: paralisi di senso e moto del treno posteriore dapprima, accompagnata da paralisi della vescica e del retto, poi diffusione dell'acinesia agli arti anteriori, a cui succede uno stato di contrattura degli arti paralizzati nei conigli che più a lungo sopravvissero;

c) il reperto anatomico diede in tutti i conigli risultato negativo in riguardo a possibile morte per setticemia carbonchiosa o diplococcica. L'esame macroscopico del sistema nervoso centrale e periferico non faceva apprezzare alcuna alterazione grossolana;

d) non si ebbe mai sviluppo di germi nei mezzi nutritivi, in cui fu deposto materiale tratto dal sangue del cuore dei conigli morti o dalla sostanza nervosa cerebrale e midollare.

Evidentemente per i sintomi presentati la lesione deve risiedere nel midollo spinale ove esordì costantemente nelle porzioni inferiori.

Ora avendo trovato all'autopsia tutte le volte gli organi amicrobici, non possiamo ritenere che il processo mielitico sia stato destato direttamente dai germi per un'azione locale, ed il pensiero corre diritto all'ipotesi che esso sia di origine tossica.

Nella patologia umana, per quanto io sappia, non si ha conoscenza di lesioni nervose tardive o recenti dovute al carbonchio, indipendenti però da vere e proprie localizzazioni di quest'infezione. Ma appunto nell'uomo, ove il germe ha meno spiccata la tendenza ad invadere il sangue, non possiamo escludere, per l'esperienza clinica, la genesi tossica di alcuni fenomeni non altrimenti spiegabili: quali l'emolisi, gli edemi talora enormi e i gravi disturbi dello stato generale.

Sperimentalmente si è tentato più volte di mettere in rilievo i presunti

(1) G. Tizzoni e L. Panichi. *Vaccinazione, immunità e sieroterapia contro lo pneumococco di Fränkel. Ricerche sperimentali.* — Bologna, tip. Gamberini e Parmiggiani.

(2) Tizzoni e Panichi. *Ricerche sopra una varietà neurotossica del pneumococco di Fränkel.* Gazz. ospit. e cliniche, 1901, n. 144.

veleni carbonchiosi che la clinica addita, indirizzando il processo patogenetico sopra una giusta via.

La preparazione delle tossine carbonchiose sembra molto difficile e delicata e lo studio di essa ha dato luogo a lavori numerosi con risultati discordi (Conradi, Hoffer, Sidney Martin, Lando Landi, Peterman, Hankin, Wesbrook, Brieger e Fränkel).

La ragione di ciò, parve da taluno esistere nel fatto, che il veleno rimane per lunghissimo tempo incluso nella cellula batterica e da questa se ne allontana solo tardivamente o in certi mezzi preparati con speciali avvedimenti.

Ad ogni modo se non è più permesso per i lavori degli AA. citati sospettare fondatamente l'esistenza di prodotti tossici carbonchiosi, non è ancora sperimentalmente provata la produzione da parte dei bacilli del carbonchio di un veleno paralizzante, di cui solo ne fa menzione in un suo lavoro Marmier (1), in modo però da far sorgere fondati dubbi sulla severità dell'osservazione fatta.

Ora se la Clinica, nella esatta interpretazione dei sintomi morbosi, non può disconoscere l'importanza patogena di veleni carbonchiosi e l'esperimento convalida col suo responso l'esistenza di essi, come possiamo valerci di questa conoscenza per rischiarare più intimamente il meccanismo di produzione dei fenomeni paralitici osservati nei conigli?

Innanzi tutto è bene mettere in rilievo che dei cinque conigli, quattro furono inoculati con siero e cultura in quantità straordinariamente esigua.

Per questi la possibilità dell' avvenimento, ad eccezione dello Sclavo non mai osservato da alcun ricercatore infettando i conigli di carbonchio, è rischiarata da fatti di analogia e da conoscenze collaterali nel campo delle malattie infettive. Si sa infatti, in rapporto alla difterite, che nei primi tempi in cui si ricorse alla sieroterapia contro tale infezione si ottenne, è vero, una diminuzione della mortalità, ma si osservarono con maggior frequenza le paralisi post-difteriche, e ciò si volle mettere in relazione all'uso fatto da principio di sieri poco attivi.

Come pure è conosciuto il fatto che mentre le cavie non diventano mai paralitiche, quando sono infettate con culture di difterite o con filtrati tossici non troppo vecchi di esse, le paralisi appaiono con certa frequenza adoperando ad un tempo scarse dosi di siero antidifterico.

Tali conoscenze di analogia possono utilizzarsi per l'interpretazione dell'origine delle paralisi anticarbonchiose e dobbiamo ad Ehrlich una più esatta comprensione dell'avvenimento.

---

(1) L. Marmier. *Sur la toxine charbonneuse*. Annales de l'Institut Pasteur, 1895, pagina 533.

Questi nei filtrati di cultura in brodo di germi della difterite scoprì, che insieme alle vere tossine, capaci di uccidere ad una data dose acutamente le cavie esistono diverse altre sostanze, le quali se dividono con le tossine la proprietà di legarsi coll'antitossico, o non sono patogene o spiegano un'azione tossica meno grave e tardiva.

Ad un gruppo di tali sostanze Ehrlich diede il nome di tossoni o di epitossoidi e la loro esistenza fu messa in evidenza da esperienze classiche. In queste Ehrlich dimostrò che quando s'inietta in una cavia una dose di siero antidifterico, incapace di neutralizzare tutti i veleni difterici esistenti, i primi ad essere annullati sono le tossine e da ciò la salvezza dell'animale; ma per la dose del siero scarsa rimangono inattaccati i tossoni o gli epitossoidi, sostanze meno energiche e meno tossiche a cui si debbono appunto le paralisi tardive. Che queste sostanze realmente esistano fu da Ehrlich provato luminosamente con esperimenti ulteriori oramai a tutti noti.

Ovvia è l'applicazione di queste conoscenze alle paralisi carbonchiose verificatesi nei conigli a cui fu iniettato il siero antidifterico; ma come spiegare il fatto delle paralisi insorte nel coniglio che ricevè solo nell'occhio germi carbonchiosi?

Io penso che in questo caso l'insorgenza dei fatti paralitici si possa spiegare facilmente, data la esiguità dei germi introdotti nella camera anteriore infiggendo nell'occhio, come fu praticato, il coltellino di Gräfe. Contro un così scarso numero di bacilli potè l'organismo del coniglio immunizzarsi attivamente valendosi dei propri poteri di difesa antibatterici ed antitossici, i quali ultimi però se realmente ci furono non riuscirono ad annullare i tossoni a cui appunto si dovè la paralisi tardiva che apparve al 31° giorno dopo l'inoculazione.

Per l'unica paralisi post-diplococcica osservata al 22° giorno nel coniglio, che ricevè cultura e siero Pane in iscarsa quantità, il meccanismo patogenetico deve essere, a più forte ragione, quello invocato per le paralisi tossiche carbonchiose. Per i diplococchi dobbiamo ammettere anche un alto potere tossico, che la clinica ha da tempo riconosciuto e che l'indagine scientifica è sulla strada di dimostrare pienamente, come ne fan fede i lodevoli tentativi di Lucatello (1), Mennes (2), Issaeff (3), Griffiths (4), Klemperer (5),

(1) Lucatello. *Sulla febbre pneumonica.* — Atti Accademia Medic. di Genova. 9 maggio 1897.

(2) Mennes. *Das Antipneumokokken Serum und der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumococcus.* — Zeitsch. f. Hygiene 1897. Vol. 25, pag. 413.

(3) Issaeff. *Immunité contre le pneumocoque.* — Annal. Pasteur n. 3, 1893.

(4) Griffiths e Ladell. *Sur une ptomaïne extraite de l'urine dans la grippe.* — Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1893. Vol. 117°.

(5) Ged. F. Klemperer. *Versuche über Immunisirung, etc.* — Berlin. klin. Woch. 1891.

Centanni (1), Carbone (2), Fox e Scabia (3), Sciolla e Trovati (4), Carnot e Fournier (5), e le brillanti ricerche dell'ultima ora di Tizzoni e Panichi (6).

***

Volendo ora riassumere i fatti principali osservati, ecco quanto risulta:

1° Il germe del carbonchio spiega maggiore potere patogeno nei conigli normali, allorchè viene iniettato nella camera anteriore dell'occhio che non quando è introdotto sottocute.

2° I conigli immunizzati prima con siero e cultura e poi con cultura sola, sopportarono senza danno l'iniezione sottocutanea di una nuova dose di cultura, che riuscì letale per alcuni fra altri conigli, ugualmente trattati, ma infettati nella camera anteriore dell'occhio.

3° I due vaccini Pasteur riuscirono più virulenti, quando furono portati nella camera anteriore dell'occhio, anzichè sottocute.

4° Il siero anticarbonchioso protegge assai meglio dall'infezione carbonchiosa i conigli, quando il virus è iniettato sottocute che non quando si porta nella camera anteriore dell'occhio.

5° Ciò che è detto ai numeri 1 e 4 vale anche per il diplococco di Fraenkel e per il siero antipneumonico Pane.

6° Non si ebbe mai nella congiuntiva normale l'attecchimento del bacillo del carbonchio, nè del diplococco di Fraenkel, per quanto questi germi fossero usati in notevole quantità ed allo stato di grande virulenza.

7° Si ebbero paralisi tossiche tardive, non solo nei conigli trattati con siero e cultura di carbonchio sottocute; ma anche quando l'iniezione fu fatta nella camera anteriore dell'occhio.

In un caso la paralisi ricorse in seguito all'iniezione di sola cultura di carbonchio.

Anche il diplococco di Fraenkel iniettato nella camera anteriore dell'occhio, provocò la paralisi in un coniglio trattato col siero Pane.

***

Queste mie esperienze furono eseguite nell'Istituto d'igiene dell'Università di Siena. M'è caro ringraziare anche qui il direttore prof. Sclavo, il quale mi diede prova di cortese ospitalità, mettendo a mia disposizione il ricco materiale scientifico del suo Istituto.

(1) CENTANNI. *La stomoosina del pneumococco.* — Rif. Med. 1897.
(2) CARBONE. *Sulla tossina del pneumococco.* — Giorn. Acc. Med. di Torino, 1898.
(3) FOÀ e SCABIA. *Immunità e terapia della polmonite.* — Gazz. Med. di Torino, 1892, nn. 13, 14 e 16.
(4) SCIOLLA e TROVATI. *Ricerche sperimentali sull'azione tossica del sangue nei pneumonici* — Rif. Medica, 1888, n. 238 - Rivista Clinica, 1889, n. 4.
(5) CARNOT e FOURNIER. *Recherches sur le pneumocoque et ses toxines.* — Archiv. de Med. exp., 1900.
(6) TIZZONI e PANICHI. Loc. cit.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
(Direttore Prof. G. TIZZONI)

Varietà nevrotossica dello pneumococco del Fränkel

Ricerche del Dott. LUIGI PANICHI, Aiuto.

(Continuaz. e fine, vedi fasc. 7).

Per lo studio della fine struttura degli organi i pezzi anatomici furono fissati nel sublimato, che si usò in una soluzione salina acetica satura, nell'alcool e nel liquido del Müller (riservato per il sistema nervoso da trattarsi col metodo del Weigert, e per il sistema muscolare).

L'inclusione fu fatta in paraffina; in celloidina per il sistema nervoso.

Le sezioni furono colorate per lo più con litiocarminio, colla ematossilina, colla ematossilina ed eosina. Per gli elementi cellulari del sistema nervoso centrale oltre questi colori si usò l'ematossilina preparata secondo il metodo del Delafield, il bleu di toluidina per la tecnica suggerita dal Nissl: per le fibre nervose del midollo spinale si adoperò l'acido osmico nelle proporzioni stabilite dal Marchi e dal Vassale; il metodo di Weigert.

Nello studio dei nervi periferici per sfibramento, ci valemmo del metodo del Ranvier all'acido osmico.

Per la ricerca dei bacilli e per il riconoscimento della fibrina ad una prima colorazione col litiocarminio ne facemmo seguire una seconda col violetto di genziana secondo la tecnica descritta dal Kahlden.

Fegato. — Le sezioni non presentano ovunque le medesime apparenze; ma, pure usando lenti a debole ingrandimento, si distingue che il parenchima in alcune zone ha perduto l'aspetto normale. Queste zone (*a*, fig. IV) si vedono uniformemente colorate, più chiare delle parti che le circondano, senza elementi cellulari distinti, con evidente trama di connettivo, frastagliata da piccoli ammassi costituiti da granuli pigmentari di colore giallo-bruno. Esse non hanno sede fissa perchè si possono riscontrare tanto negli strati superficiali dell'organo, immediatamente sotto la capsula di Glisson, quanto in profondità, ma più spesso in quelli che in questa: sia intorno alla *venula centralis*, sia nelle parti periferiche dell'acino. Per grandezza corrispondono all'area di uno o due acini epatici.

Le alterazioni degli elementi istologici non sono uguali su tutta la zona: ma iniziali alla periferia di questa diventano sempre più gravi verso la sua parte centrale. Qui (fig. V) a forte ingrandimento, in mezzo alla trama di connettivo le cellule epatiche si presentano (quando si usi litiocarminio) uniformemente colorate in rosso giallognolo, come blocchi, senza nucleo: dove il processo distruttivo è più avanzato ogni carattere cellulare è perduto, e se ne ha impressione che 2-3 cellule si siano fuse formando un ammasso più grosso, omogeneo, su cui spiccano nuclei allungati del connettivo che li intercalano. In qualcuno

di questi blocchi dove la distruzione è più recente, e quindi verso la periferia del focolaio necrotico, si vedono disseminate goccie di nucleina, fortemente colorate in rosso. Discostandosi ancora dal centro dell'area mortificata le cellule hanno un protoplasma pochissimo granuloso, quasi liscio, con nucleo spezzato in gocciolette di cromatina di varia grandezza; altre cellule un po' tumefatte e fortemente granulose conservano un nucleo con grossi grani di sostanza cromatofila intensamente colorata, altre cellule infine hanno la sostanza cromatofila del nucleo a filamenti e disposta in modo da ricordare le fasi iniziali della scissione nucleare indiretta. Tale scissione non solo non arriva alle fasi discendenti, ma si arresta alle primissime ascendenti: la figura nucleare si disgrega in numero più o meno abbondante di goccie di cromatina disseminate nel protoplasma della cellula, da cui finiscono magari per fuoriuscire. Nello stesso tempo che il nucleo si modifica, il protoplasma della cellula epatica subisce un'alveolizzazione, talora presenta sferule grigio-jaline (degenerazione granulo-grassa), si disgrega e gradatamente sparisce forse per il concorso dei globuli bianchi che sono aumentati tra le cellule epatiche stesse, fra le quali si ha un aumento dei nuclei del connettivo, in modo da vederne 2-3 in fila, con le apparenze di quelli rotondi o allungati dei globuli bianchi ma sempre meno lunghi di quelli nelle cellule del Kupfer.

I limiti della zona necrotica non sono segnati da un confine netto e regolare, ma procedendo verso la parte normale, prima di arrivare a questa, quando già le alterazioni sono meno accentuate e meno frequenti, si trovano cellule epatiche di cui ancora rimane una traccia rappresentata dai nuclei rispettivi poco coloriti e da un protoplasma sottile privo di granulazioni.

In punti più o meno lontani dal focolaio di necrobiosi si trovano cellule epatiche normali con nuclei fortemente colorati, cellule con due nuclei spesso e talora con tre, cellule infine a nucleo molto più grande di quello che di consueto si osserva. I vasi sanguigni intra ed interacinosi sono dilatati e pieni di sangue; sulle pareti di essi, specie dei secondi, si ha aumento di globuli bianchi. In qualche soggetto la dilatazione dei vasi e l'assottigliamento delle trabecole divaricate denotavano forte congestione.

Granuli di pigmento giallo-verdognolo scuro risaltano sulla periferia delle parti alterate e su quelle sane dell'organo. Essi sono contenuti nell'interno delle cellule epatiche; o sono presi dalle cellule del connettivo che appaiono tondeggianti o allungate a fuso: in questo ultimo caso la sostanza colorante è raccolta verso i poli. Il pigmento si rinviene libero dentro ai vasi o accumulato sulle pareti di questi.

Colla doppia colorazione secondo Weigert si distinguono germi specifici scarsi sulla capsula della glandula o sotto questa; nel lume e nella parete di qualche vaso sanguigno, specie della porta; negli spazi intertrabecolari contenenti sangue; e in qualche leucocito polinucleato. Collo stesso metodo di colorazione si distinguono intorno ai vasi masse di fibrina (che assumono una tinta diffusa), o di sostanza ialina.

Sembra adunque che nel processo distruttivo a carico del parenchima epatico,

il quale parzialmente soggiace ad una necrosi da coagulazione, si abbia in una prima fase un'irritazione delle cellule del fegato alla quale esse reagiscono iniziando un movimento nucleare che ricorda tentativi per la divisione cariocinetica: ma senza effetti utili perchè si finisce presto colla disgregazione del nucleo stesso e colla morte del protoplasma.

Reperto anatomopatologico simile, anzi direi quasi identico a questo ricordato per il fegato, fu descritto per il medesimo organo dai prof. Tizzoni e Giovannini nella loro memoria sulla genesi della infezione emorragica (21).

E qualche analogia esiste pure fra quello riferito da me e quanto ha illustrato ultimamente il prof. Foà a carico del fegato nelle sue esperienze « Sulla produzione cellulare nella infiammazione, ecc. » (22). Ma tale analogia appare più manifesta per alcuni fatti che si riscontrano nella lesione del fegato durante lo svolgimento sub-acuto e cronico della infezione da me studiata.

Nei casi a decorso sub-acuto il parenchima della glandola non ha dovunque le medesime apparenze: ma presenta qua e là focolai necrotici, i quali sono più frequenti a riscontrarsi sotto la capsula glissoniana, senza preferenza fra la parte centrale e periferica dell'acino. In essi, come fu ricordato per l'infezione acuta, si ha presenza di blocchi dati da sostanza uniforme con scomparsa della struttura trabecolare, che più spesso però rimane conservata. E se si distinguono cellule epatiche come ombre perchè debolmente colorate a causa della loro colorabilità diminuita, altre senza nucleo ed altre ancora con gocciolette di nucleina per disfacimento dei fili cromatici, tutti questi fatti sono meno accentuati dei corrispondenti nella malattia acuta.

Nelle parti del parenchima in cui non si trovano aree di necrosi la struttura si presenta diversa dalla normale. Per dilatazione dei vasi intracinosi si ha compressione, impiccolimento delle trabecole, distanziate fra loro. Le cellule epatiche nelle trabecole impiccolite spesso presentano nucleo debolmente colorato ed alveolizzazione del protoplasma sì che il processo istopatologico ricorda quello che si ha nella degenerazione granulo-grassa. Non è raro che qualche cellula abbia un nucleo grosso 3-4 volte più di quello comunemente posseduto dalle altre; nucleo vescicoloso e capace di assumere una forte tinta nella colorazione.

Perchè tutte le cellule quasi indistintamente contengono pigmento giallo verdognolo si può ricostruire la rete capillare dei vasi destinati al trasporto della bile, che subisce in questi casi un ristagno.

La trama connettivale dimostra limitata reazione; ma in quella si trovano globuli bianchi, che si spingono fin nelle aree dove sparisce ogni struttura trabecolare e dove anche gli stessi globuli bianchi subiscono una rovina rappresentata dallo spezzettamento del loro nucleo. L'infiltrazione è maggiore intorno ai grossi vasi sanguigni e biliari, e più in questi che in quelli; essi sono circondati da leucociti mono e polinucleati con prevalenza in numero dei primi sui secondi. Alla infiltrazione parvicellulare si accompagna ispessimento del connettivo: l'uno e l'altra si diffondono talora nell'interno dell'acino e fra gli acini stessi, che ne rimangono distanziati fra loro.

I vasi sanguigni interacinosi, come già si ricordò per quelli nell'interno del

lobulo epatico, si trovano in uno stato di congestione; e sulle adiacenze dei vasi nelle zone più alterate si distinguono ammassi che sembrano coaguli di fibrina, di cui assumono la tinta colla colorazione alla Weigert.

Dei fatti registrati sulla istopatologia della infezione sub-acuta due ne persistono e si accentuano nello svolgimento cronico della malattia, termini questa colla morte o colla guarigione: essi si riferiscono agli elementi specifici e alla trama connettivale della glandola.

Sul parenchima dell'organo (fig. VI), a struttura normale, risaltano frequenti le cellule che hanno 3-4 nuclei, con maggiore capacità di assumere i colori: altre cellule posseggono un nucleo molto più grosso, anche del doppio, di quello comunemente osservabile; e di elementi simili se ne contano 7-8 per campo microscopico. Questi caratteri, che ricordano l'aspetto delle cellule giovani, indicano tentativi di rigenerazione. Ma a tale risultato non sempre si giunge ed allora il connettivo si sostituisce in quelle zone dove la distruzione fu maggiore. Per il prevalente accumulo di connettivo intorno ai vasi sanguigni e ai vasi biliari, i quali ultimi proliferano nel connettivo neoformato, si stabiliscono con ogni evidenza i caratteri di una cirrosi biliare e venosa ad un tempo.

La presenza di connettivo nuovo negli strati più superficiali della glandola epatica, determina una vera periepatite, da cui i gettoni si approfondano nel parenchima sottostante determinando spesso retrazione, infossamenti della superficie epatica (fig. VI).

Nell'apprezzamento dei fatti esposti, conviene ammettere che durante il processo morboso di cui ci occupiamo tanto il parenchima del fegato quanto il connettivo perivascolare e peribiliare risentano una irritazione. La quale non può essere riferita direttamente, in maniera meccanica, ai germi provocatori della malattia immessi in circolo e moltiplicativisi perchè questi non formano ammassi, nè trombi micotici in qualche parte dell'organo, ma vi si rinvengono scarsissimi e isolati: bisogna quindi riportare l'irritazione al tossico in genere che deve trovarsi già preformato nella coltura al momento dell'uso, e che sarà ancora prodotto dal parassita nell'organismo infettato. Ho detto che il tossico deve trovarsi nella coltura, perchè se così non fosse riescirebbe quasi inesplicabile lo stato grave di malattia che l'animale, soccombendo in pochissime ore, presenta poco dopo la praticata infezione quando i germi non possono essersi moltiplicati in gran numero, quando infatti non sono ancora dimostrabili all'esame microscopico del sangue.

Gli effetti dell'azione patogena si esplicano a grado diverso: nei casi di gravezza massima si ha necrosi degli elementi istologici con localizzazione a chiazze; nei casi pure gravi ma meno violenti il processo distruttivo si ripete in aree più diffuse, accompagnato da tentativi di moltiplicazione cellulare.

Ed appunto nei soggetti morti dopo un decorso lento della malattia alle fasi di distruzione seguono fatti rigenerativi sia per reintegrazione delle trabecole, proliferando il parenchima rimasto, sia per moltiplicazione dei canalicoli biliari. Ma dove l'elemento cellulare specifico della glandola non potè essere riparato in modo completo si sostituisce il connettivo giovane; che, più abbondante intorno ai vasi, si spinge nell'acino. E la neoformazione connettivale può svilupparsi in

quantità così abbondante da conferire all'organo l'aspetto che si ha nella cirrosi generalizzata.

Per interpretare la patogenesi delle varie e successive alterazioni istologiche cui va soggetto il fegato, non mi sembra inopportuno ricordare che nel decorso acuto del processo morboso predomina una congestione sanguigna, mentre nella malattia sub-acuta prevale una stasi nel circolo della bile. Forse quest'ultimo fatto può essere una conseguenza del primo, per compressione reciproca dei vasi sanguigni e biliari, quando non si voglia pensare ad un'influenza dei veleni batterici sulla funzione della cellula epatica, di cui ci risalterebbe evidente un disturbo nella eliminazione della bile; la quale, anzi che essere espulsa, sarebbe trattenuta all'origine di sua formazione accumulandosi nelle cellule epatiche.

Ora all'influenza deleteria esercitata senza dubbio dal germe patogeno sugli elementi del parenchima epatico mi pare che, per la ricerca della causa flogogena a cui succede la formazione connettivale, si possa aggiungere il ristagno della bile; perchè, come scrive il prof. Foà (22, pag. 279) « essa possiede prodotti escrementizi capaci di destare una debole e persistente irritazione del connettivo perilobulare, il quale, come avviene di altre infiammazioni interstiziali, potrebbe continuare per un certo tempo nel movimento progressivo a cui fu spinto, anche se venisse a mancare successivamente la causa prima di tale movimento ».

E le aree mortificate forse non rappresentano l'elemento principale per determinare la flogosi reattiva perchè, come si riscontra nel decorso sub-acuto del male, intorno ad esse ed in esse la reazione è limitata quando questa intorno ai vasi è già molto evidente.

Si avrebbe così ancora una prova di più per dimostrare, in rapporto alla dottrina generale della infiammazione, che « una causa irritante leggera e persistente (sono parole del Foà, pag. 267-270) può determinare un movimento progressivo di neoformazione negli elementi cellulari, per azione sua diretta, e non come reazione a fenomeni regressivi o di distruzione di elementi ».

Un rapporto fra genesi della cirrosi epatica e ristagno di bile viene ricordato pure ultimamente da Jagic (23), il quale non trovando stasi sanguigna iniziale considera come causa prima del processo neoformativo un disturbo funzionale cellulare nel senso di Weigert, per cui la cellula epatica dapprima, senza essere compressa nè rigonfia, per solo shock in seguito alla legatura del dotto biliare non produce più tanta bile quanta ne dà normalmente: in seguito riavendosi esagera la funzione, donde ne viene dilatazione dei vasi biliari, ristagno di bile, lacerazione dei capillari, distruzione delle cellule, alla cui atrofia tiene dietro aumento del connettivo perilobulare.

Con Jagic si accorda il Browicz (24) nell'interpretare gli stessi fatti, sebbene quest'ultimo autore consideri per la genesi dell'ittero una stasi sanguigna intracinosa.

Da questo esagerato accumulo di sangue nel fegato, nel quale una congestione è sempre dimostrabile anche nei casi a decorso acutissimo in seguito alla iniezione del nostro virus, noi pensiamo si debba far dipendere in gran parte tutte le successive fasi della reazione istopatologica ricordata per la glandola epatica.

Rene. — Nella malattia acuta l'organo viene attaccato in ogni sua parte.

I tuboli contorti hanno un diametro maggiore circa del doppio in paragone

di quello normale, ma il loro lume si mostra ristretto per gli epiteli rigonfi che l'occludono quasi del tutto. Le cellule epiteliali, oltre il rigonfiamento, hanno perduto ogni traccia di struttura nell'interno del protoplasma, che si presenta granuloso; posseggono un nucleo scolorato, uniforme, o ridotto in pezzi che talora si ritrovano fuori della cellula stessa. I limiti fra gli elementi epiteliali spesso non si distinguono più: e talora il margine libero di essi appare sfrangiato (necrosi da coagulazione). Il lume del canale urinifero, quando non è completamente chiuso dagli epiteli rigonfi, è ripieno di cellule bianche spesso a nucleo spezzato, di globuli rossi, di cellule renali distaccate, o di massa ora granulare ora jalina, la quale nei tuboli sezionati secondo la lunghezza appare come vero cilindro.

I corpuscoli renali assumono una tinta intensa. Le cellule della capsula del Bowmann sono rigonfie, quando non siano schiacciate da sangue riversatosi in qualche parte del glomerulo. Questo può apparire alterato in parte o nella totalità; dove non è normale si vedono masse omogenee che seguono le curve delle anse glomerulari ingrossate, non più colorabili distintamente, ma con tinta diffusa, senza lasciare distinguere i nuclei. Su queste anse, col metodo di Weigert, rimane un colore violetto per presenza di sostanza fibrinosa (necrosi da coagulazione).

Nel glomerulo possono verificarsi (fig. VII) emorragie, come si disse, limitate o così abbondanti da portare la distruzione completa della parte gomitolare che viene trasformata in un ammasso sanguigno; è raro che il sangue si riversi solo nella cavità della capsula del Bowmann. In alcuni casi, che si verificano abbastanza frequentemente, si ha infiltrazione di globuli bianchi nel glomerulo; essa non può interpretarsi come fatto reattivo per emorragie nel gomitolo perchè appunto tale forma emorragica distruttiva, desta nelle parti vicine nessuna reazione o appena apprezzabile.

I vasi afferenti del glomerulo sono dilatati: ed in tutto l'organo si riconosce una stasi sanguigna. Nella sostanza midollare le alterazioni presentano i medesimi caratteri ricordati per gli elementi della sostanza corticale.

I germi nel rene sono abbondanti più che in altri organi, forse perchè trovano in questo emuntorio una via di eliminazione: essi si accumulano nei vasi degli strati più superficiali della corteccia, sulle anse dei glomeruli, nei tuboli retti dove formano veri cilindri micotici; più le anse di Henle sono alterate e più sono ricche di germi.

Le alterazioni istologiche nel rene di un animale morto dopo 6-8 giorni di malattia, conservano in parte le apparenze che sono state riconosciute nella forma acuta della infezione; in parte assumono i caratteri che rappresentano l'ulteriore svolgimento del processo anatomopatologico. La capsula renale è generalmente ispessita in modo diffuso.

Predomina la tendenza alla neoformazione connettivale intorno ai glomeruli, i quali talvolta sono riuniti fra loro da striscie di connettivo giovane; fra i tuboli renali, che ne rimangono distanziati; intorno ai vasi sanguigni.

In alcuni punti del parenchima il tessuto interstiziale presenta infiltrazione di globuli bianchi.

I glomeruli sono spesso deformati per una fase regressiva delle alterazioni

subite che determina impiccolimento del gomitolo: il quale si vede quasi raggrinzato, ricco di nuclei.

Gli epiteli dei tuboli contorti e delle anse sono rigonfi, spesso senza nucleo, quasi sempre con protoplasma granuloso. Le anse più lese appaiono quelle in vicinanza dei vasi a medio calibro. Alcuni canalicoli renali sono ripieni di sostanza amorfa, jalina. I vasi sanguigni dell'organo si vedono turgidi, dilatati.

Questa stasi sanguigna e la proliferazione connettivale costituiscono i fatti reattivi del rene nella malattia cronica.

Milza. — Gli stati anatomici che descriverò nella milza durante la infezione acuta e cronica determinata dal nostro germe sono così diversi fra loro che l'uno fa contrasto all'altro, sebbene il secondo non sia che la fase successiva del primo.

Quando l'animale soccombe in breve tempo l'organo splenico, ingrossato 5-6 volte, e più nello spessore che in lunghezza, ha i caratteri del tumore acuto. Intensa è la congestione che si riconosce perchè i vasi e i seni venosi sono dilatati: se il sangue si accumula in maggior copia sotto la capsula, pure per la sua abbondanza sono diradati gli elementi della polpa splenica. L'area dei follicoli aumenta in seguito all'edema che l'invade; e per questo le cellule del follicolo stesso sono distanziate fra loro. Nel territorio splenico, oltre alla distruzione a cui è votata per leucocitolisi la maggioranza dei leucociti a nucleo polimorfo sparsi per la milza, si osservano qua e là dei veri focolai necrobiotici che per ampiezza corrispondono a campi di microscopio; in essi su un fondo quasi omogeneo giallo grigiastro si distinguono blocchi, a varia grandezza, di cromatina. Le sezioni che furono trattate col metodo di Weigert dimostrano trombi fibrinosi nelle vene e filamenti di fibrina lungo i setti: lasciano distinguere i germi sulla capsula, dove sono a catena, nelle lacune sottocapsulari, nei vasi sulle cui superficie interne più si addossano, e nella polpa. Il pigmento ematico ocraceo è scarso; quasi sempre contenuto nelle cellule, raramente libero: esso manca nei focolai necrobiotici dove si ha maggiore la distruzione.

Nell'andamento sub-acuto della malattia la milza presenta l'inizio di quelle alterazioni che si accrescono quanto più il processo morboso decorre lento. Infatti se, ad eccezione delle zone necrotiche, molti caratteri del tumore acuto persistono leggermente attenuati, si nota già ispessimento della capsula, aumento di cellule intorno ai vasi, deposito di pigmento giallo in forma di veri blocchi. Questi ultimi tre fatti sono caratteristici nel tumore cronico, nel quale la parete vasale è ingrossata, e il lume dei vasi ristretto, compresso. E vi è manifesta la perisplenite che porta ad una atrofia dell'organo e ad una deformazione dello stesso perchè sono ispessiti i setti che dalla capsula si internano nell'organo. Veramente considerevole è l'accumulo di pigmento in ammassi compatti dal colore giallo intenso, giallo bruno, rifrangenti, con splendore metallico, che fanno elegante contrasto sul fondo celeste azzurro del tessuto fondamentale, quando questo fu colorato con soluzione di ematossilina. Il pigmento sparso su tutto il parenchima splenico, fin dentro i follicoli, abbonda maggiormente lungo i setti e nella zona sottocapsulare; in questa appunto, come si ricordò, più abbondante è l'accumulo di sangue durante lo svolgimento del tumore acuto della milza.

Sulla zona sottocapsulare, come sede prediletta per più ricco deposito di

pigmento, richiamarono già l'attenzione il Pandolfini Barberi (25) e il Guerrini (26). L'abbondanza del pigmento ematico attesta grave distruzione di globuli rossi a cui, come poco fa si è ricordato, si accompagna rovina egualmente grave di globuli bianchi: a questi fatti si contrappone l'aumento dei polinucleati neutrofili e di qualche emazia nucleata (i quali elementi si originano dal midollo osseo) che si verifica nel decorso cronico della malattia. Così si trova esagerata l'opposizione funzionale che normalmente esiste fra la milza ed il midollo osseo, opposizione su cui hanno insistito negli ultimi tempi Metschnikoff ed Ehrlich.

Polmone. — Per lo studio dell'organo tutto l'apparecchio respiratorio fu tolto dal coniglio insieme a quello vascolare centrale e, prima di immergerlo nel liquido fissatore, fu riempito dello stesso liquido attraverso la trachea che in ultimo veniva legata, immediamente sotto la tiroide.

Così operando i polmoni rimanevano distesi, senza aversi il consecutivo afflosciamento degli alveoli e successiva aderenza in questi delle pareti fra loro.

Le alterazioni riscontrate furono pressochè eguali per natura tanto se il processo morboso ebbe decorso acuto, quanto se si svolse cronico: la diversità si limitò al grado delle lesioni e alla frequenza di queste, che furono poche e lievi nei casi a svolgimento non rapido.

Ogni parte però del parenchima polmonare si dimostrò suscettibile di essere influenzato dal virus.

Nei casi più gravi una vasta zona emorragica sostituiva il tessuto normale: alla sua periferia si riscontravano quelle alterazioni che nei casi più lievi erano disseminate qua e là sul polmone. Vale a dire ripienezza ed ectasia dei vasi sanguigni, piccoli spandimenti di sangue sotto la pleura o negli alveoli; distacco dell'epitelio nei bronchi più piccoli; infiltrazione di leucociti nei setti interalveolari e negli alveoli. Mentre alcuni di questi sono ripieni di epitelio distaccatosi e in fase di distruzione più o meno avanzata, altri sono ricolmi di sangue. Talora il contenuto di un alveolo si continua con quello di un altro o di più, per distruzione delle pareti alveolari.

Il meccanismo dello spandimento sanguigno non può riportarsi alla presenza di trombi, perchè questi sono rari: forse alla genesi degli stravasi contribuiscono le rare e profonde respirazioni che il coniglio compie negli ultimi momenti di vita, e più ancora la natura della infezione, la quale in tutti gli organi dimostra la capacità di dare emorragie.

Nei casi in cui il processo morboso decorse sub-acuto e cronico le alterazioni erano maggiori intorno ai bronchi medi e piccoli, sulla parete dei quali, col metodo del Weigert, è distinguibile scarsa fibrina. Pure in questi casi si mostra evidente una infiltrazione leucocitaria intorno ai vasi e ai bronchi, la quale può iniziarsi anche nei casi acuti. Qualche bronco contiene essudazione emorragica fibrinosa o sostanza amorfa.

Nell'animale morto per lenta malattia mentre negli alveoli si ritrova sangue stravasato di recente, invece sulla pleura, leggermente ispessita, e sotto questa si distinguono zolle di pigmento ocraceo.

I germi specifici anche quando la morte del coniglio avvenne senza ritardo sono scarsi nel polmone: se ne vedono nei lumi vasali, nei leucociti, nella sostanza amorfa deposta sull'epitelio bronchiale e perfino in qualche elemento di questo.

Da quanto è stato esposto il quadro anatomico nel polmone corrisponde per lo più a quello di una flogosi catarrale, di una polmonite desquamativa.

Cuore. — Il tessuto di questo organo mostrò di frequente una reazione che, limitata nei casi acuti, diveniva apprezzabilissima quando la malattia si era molto prolungata. Dalla comparsa di vacuoli nella fibra, che pur conserva quasi sempre la striatura trasversale e longitudinale, accompagnata qua e là da immigrazione di elementi parvicellulari fra una fibra e l'altra, si passa alla mancata distinzione dei limiti fra più fibre vicine; e si può arrivare fino alla perdita della striatura, specie di quella trasversale, e alla scomparsa dei nuclei. È nei casi cronici che la neoproduzione di connettivo, iniziatasi anche durante il decorso subacuto, raggiunge proporzioni ragguardevoli: dall'epicardio si infiltra negli strati più esterni del miocardio e, uniforme su quello, si avanza per digitazione fra i fasci muscolari di questo, non tralasciando di interessare i vasi che incontra nello spessore della parete; può spingersi fino tra i muscoli papillari. Sulla parete interna delle cavità cardiache (ventricoli) può trovarsi deposito di materiale amorfo e di leucociti.

Le alterazioni ricordate a carico delle cellule del miocardio sono diffuse, senza sede fissa, come appare la distribuzione dei germi nel tessuto dove si riscontrano isolati o a mucchi.

Intestino. — Al contrario di quanto si verifica nel cuore, dove le alterazioni si fanno più evidenti col prolungarsi della malattia, nell'intestino invece si osserva l'inverso. Se si esamina la parete del tenue, a livello di una placca del Peyer in un animale morto rapidamente, all'esame microscopico si constata aumento nel volume dei villi, con necrosi e sfaldamento del loro epitelio, con grande afflusso di sangue, dimostrato dalla ditatazione e ripienezza dei vasi, dallo sfiancamento che subiscono i villi stessi i quali talora verso il loro estremo libero assumono l'aspetto di una cisti ematica. La sottomucosa si ritrova di uno spessore maggiore del normale, infiltrata (come la mucosa) di leucociti, in qualche punto divisa dalla muscolare per sangue fuoriuscito che s'interpone fra i due tessuti. Nella muscolare lo strato più esterno, quello delle fibre longitudinali, dimostra infiltrazione di globuli bianchi, maggiore di quanta se ne ha nello strato interno (a fibre circolari). Tutte queste alterazioni aumentano man mano che si procede nella parete intestinale dalle parti lontane verso quelle contigue alla placca del Peyer, dove si hanno emorragie sotto e perfino dentro al follicolo.

Pigmento ematico si distingue nelle cellule del connettivo e nei vasi capillari. Figure nucleari che ricordano fasi di cariocinesi si vedono in qualche cellula della parete dei villi.

Col metodo di Weigert si distinguono germi nei vasi, ma più specialmente in vicinanza del margine libero dei villi; sì che può considerarsi l'intestino come una via di eliminazione per il parassita: altrettanto trovarono Marchiafava e Bignami per la varietà comune dello pneumococco (27). Scarsa è la fibrina negli strati della sottomucosa e della muscolare.

Di quanto si è esposto, nell'intestino di animale morto dopo lunga malattia, o nulla rimane, o si constata una diminuzione nello spessore della tonaca muscolare, su cui si distingue qualche zolla di pigmento ematico; talora i villi conservano dimensioni maggiori del normale.

Muscoli. — Tanto la sezione trasversa quanto la longitudinale del muscolo separato dall'arto colpito dalla paresi spastica, mettono in evidenza le lesioni della fibra muscolare. Sono interessati i nuclei del sarcolemma e la sostanza contrattile stessa: quelli possono aumentare in maniera da riempire la sezione trasversa di una fibra, mentre in altre fibre sono diminuiti e magari scomparsi; questa talora appare rarefatta, vacuolizzata come se le fibrille primitive avessero subito una divaricazione. Ma la sostanza contrattile non è sempre alterata allo stesso modo: può essere sostituita da masse amorfe, omogenee, che assumono difficilmente i colori e che ricordano quelle apparenze proprie alla degenerazione cerea o jalina. Fra le fibre alterate se ne distinguono delle sane, che in genere hanno un volume maggiore di quelle lese, le quali per lo più si mostrano impicciolite, tanto che fra queste ultime ed il connettivo interstiziale rimane uno spazio. Sebbene il tessuto interposto non sia aumentato, pure non manca di globuli bianchi alquanto numerosi e, in qualche punto, di emazie.

Sistema nervoso. — Nella malattia cronica sono interessati tanto il sistema nervoso centrale quanto il periferico: questo non è leso se il processo morboso decorre rapido o non si protrae oltre il decimo giorno circa dallo inizio della infezione.

È solo nei casi a lento decorso che, dilacerando un pezzo del nervo sciatico tolto dall'arto rimasto durante la vita dell'animale in uno stato di paresi spastica, si trovano fra molte fibre sane alcune, le quali, colla semplice colorazione all'acido osmico, secondo Ranvier, dimostrano la più palese rovina. Questa si inizia col frazionamento della guaina midollare in alcuni punti, per chiusura (e formazione di altrettante goccie) dei segmenti cilindro-conici di Schmidt e di Lantermann; in un periodo più avanzato, colla scomparsa del cilindrasse, la fibra nervosa è rappresentata, per la sola presenza della guaina di Schwann, da un sottile filamento in cui si distingue qualche goccia di mielina. Il numero di queste fibre alterate, oltre che coi disturbi dell'arto, sta in rapporto diretto con la persistenza della funzione lesa. Quando poi l'animale non muore e la paresi spastica si mitiga, al processo walleriano succede una fase di riparazione per la quale può aversi rigenerata la fibra. Conserviamo appunto un preparato che ricorda perfettamente la figura 41, disegnata dal prof. Tizzoni nella sua pubblicazione sulla patologia del tessuto nervoso (28).

Ora, dato il tempo in cui le lesioni delle fibre nervose periferiche si verificano e dato il piccolo numero delle fibre alterate, le alterazioni descritte devono avere il carattere di un fatto secondario in rapporto con le lesioni che primitivamente avvengono nel sistema nervoso centrale.

L'esame istologico del sistema nervoso centrale ci ha dimostrato lesioni tanto a carico della sostanza bianca, quanto della grigia del midollo spinale, sia nei casi acuti, sia in quelli cronici; e, specificando di più, dovremo dire che solo negli ultimi le fibre ci apparvero interessate nei loro costituenti specifici, mentre le cellule risentirono l'azione del virus e negli uni e negli altri.

Ma per frequenza e per importanza dev'essere considerata l'emorragia. Questa, nel decorso rapido o lento della infezione, di preferenza fu osservata nella sostanza grigia, ora diffusa nella trama del tessuto, ora limitata intorno alla cellula: nel mantello si localizzò in vicinanza dei corni, nel cordone laterale.

I vasi sanguigni, dilatati e ripieni di sangue, avevano accresciuto lo spazio della guaina perivasale, e spesso dimostravano accumulo di leucociti sulla parete.

Fu costante l'aumento dello spazio pericellulare, nel quale si notò presenza di globuli bianchi o, come si disse, di sangue. Nella struttura intima della cellula, non ci fu possibile rilevare nè gravi, nè frequenti lesioni: in qualcuna la sostanza cromatica apparve addensata in modo irregolare; quella acromatica, areolata od omogeneizzata. Tra le fibre, raramente se ne trovò delle alterate: ma invece, alla periferia del midollo, più di una volta si ripetè il caso in cui all'ispessimento della pia seguì neoformazione connettivale infiltrantesi nella sostanza bianca con consecutiva distruzione delle fibre imbrigliate.

Talora si riscontrò spandimento di sangue sulla pia; che in qualche punto, se l'animale non morì presto, dimostravasi ispessita.

I germi si rinvennero intorno al midollo, sulla meninge, nel canale centrale o vicino a questo, nello spazio pericellulare.

Riferiti questi fatti a carico del sistema nervoso centrale, io non mi fermerò a considerare la presenza di leucociti e di sangue nello spazio pericellulare delle cellule gangliari per dimostrare che realmente esistono questi spazi linfatici: vi hanno richiamata l'attenzione Schwalbe (29) e Rissler (30).

Mi interessa di ritornare sul fatto delle emorragie. Che queste si verifichino per alterata struttura della parete vasale è più che probabile, date le condizioni in cui i vasi si ritrovano e sopra descritte. Sull'epoca in cui avrebbe luogo la fuoriuscita del sangue, potrebbe pensarsi che si effettuasse negli ultimi momenti di vita dell'animale, quando questo sopporta frequenti e gravi scosse convulsive.

Appunto il dottor S. Jellinek (31), trattando degli effetti consecutivi allo shock elettrico nell'uomo e nella cavia, riferisce di aver trovato emorragie nella sostanza nervosa grigia del cervello e del midollo; e nella figura annessa al suo scritto, l'emorragia è segnata pure nello spazio pericellulare. Ora che anche nel coniglio, sotto l'influenza del virus da noi studiato, lo stravaso sanguigno possa accadere negli ultimi istanti, prima di morire, è confermato dalla quantità degli elementi ematici non disfatti: ma perchè nel focolaio emorragico talvolta si distinguono blocchi di pigmento ematico, di ematina, dobbiamo ritenere che l'emorragia deve essere avvenuta da tempo, durante le prime fasi del processo infettivo. Così il tessuto nervoso si comporterebbe di fronte al virus come ogni altro tessuto, con risentimento che prevale a carico del sistema circolatorio sanguigno. Questo, come osserva lo Schwalbe (29, pag. 522) trattando della poliomielite acuta nella infanzia, deve avere nella patogenesi della malattia per le sue alterazioni la stessa importanza accordata alle lesioni parenchimatose ed interstiziali del midollo spinale.

Il parassita, quindi, da me studiato, dovrebbe rientrare insieme ad altri nella classe di quelli che sono capaci di determinare negli animali una infezione emorragica. Peraltro, se per i fatti anatomopatologici che induce nell'animale il germe merita di essere annoverato fra quelli che determinano processi infettivi emorragici, perchè in tutti gli organi la lesione predominante è a carico dei vasi sanguigni; e se oltre alle emorragie produce lesioni parenchimatose nel fegato, nel rene, nei muscoli, ecc; conviene sempre distinguerlo con l'appellativo di nevrotossico, riportandosi alla sintomatologia presentata dal coniglio durante la ma-

lattia che segue alla iniezione del nostro virus. Sintomatologia che può essere data tanto da azione elettiva di un veleno specifico sul sistema nervoso centrale, quanto (e più verosimilmente) da emorragie parenchimatose che, in questa infezione, non mancano mai nel midollo spinale e vi hanno sede abbastanza fissa (cordoni laterali).

BIBLIOGRAFIA.

(1) Panichi. *Ricerche batteriologiche intorno ad una varietà nevrotossica dello pneumococco di Fränkel.* Policlinico, Sezione pratica, fasc. 51, anno 1901.

(2) Bacialli. *Sulla meningite dei bambini*, ecc. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 42, 1902.

(3) Boni. *Methode zur Darstellung einer « Kapsel » bei allen Bakterienarten.* Centralbl. f. Bakt. Bd. XXVIII, n. 20, 1900.

(4) Weichselbaum. *Ueber die Aetiologie der acuten Meningitis cerebrospinalis.* Fortschritte der Medicin, 1887. Hft. 18-19.

(5) Jäger. *Zur Aetiologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica.* Zeitsch. f. Hyg. Bd. XIX, 1895.

(6) Urban. *Beitrag zur Meningitis cerebrospinalis epidemica.* Centralbl. f. Bakt. Bd. XXIII, 1898.

(7) Pfaundler. *Physiologisches, Bakteriologisches und Klinisches über Lumbalpunctionem an Kindern.* Wien und Leipzig. Braumuller, 1899.

(8) Bordoni - Uffreduzzi e Gradenigo. *Ueber die Aetiologie der Otitis media.* Centralbl. f. Bakt. Bd. VII, n. 17-18, 1890.

(9) Pfeiffer. *Die Aetiologie der Influenza.* Zeitsch. f. Hygiene. Bd. XIII, 1893.

(10) Pfeiffer. *Weitere Mittheilungen über den Erreger der Influenza.* Deutsche Medicin. Woch., n. 21, 1892.

(11) Bruschettini. *Ricerche batteriologiche sull'influenza.* Arch. per le scienze mediche, vol. XVI, n. 19.

(12) Kamen. *Zur Aetiologie der Cerebrospinalmeningitis.* Centralbl. f. Bakt. Bd. XXIV, pag. 545, 1898.

(13) Martin. *Production de la toxine diphterique.* Annales de l' Institut Pasteur, 1898.

(14) Werigo. *Les globules blancs comme protecteurs du sang.* Annales de l'Institut Pasteur, 1892, T. VI.

(15) Engel. *Leitfaden zur Klinischen Untersuchung des Blutes.* A. Hirschwald-Verlag. Berlin, 1902.

(16) Schlesinger. *Die Leukocytose bei experimentellen Infectionen.* Zeitsch. f. Hyg. Bd. XXXV. S. 386.

(17) Hesse. *Zur Kenntniss der Granula der Zellen des Knochenmarkes, bezw. der Leukocyten.* Virkow's Archiv. Bd. CLXVII.

(18) Dominici. *Histologie de la rate au cours des états infectieux.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique. T. XII, pag. 738.

(19) Motta-Coco. *Beitrag zur Studium der Hyperleukocytose und der Leukocytolysis bei der experimentellen Diplokokken-Infektion.* Centralbl. f. Bakt. Bd. XXIV; 1898.

(20) Neisser und Wechsberg. *Ueber aus Staphylotoxin.* Zeitsch. f. Hyg. Bd. XXXVI; 1901.

(21) Tizzoni e Giovannini. *Ricerche batteriologiche e sperimentali sulla genesi della infezione emorragica.* Memorie della regia Accademia delle scienze dell'Istituto di Bologna. Serie IV, T. IX, pag. 756.

(22) Foà. *Sulla produzione cellulare nella infiammazione*, ecc. Estratto dalle Memorie della R. Accademia delle scienze di Torino. Serie II, T. LII; 1902.

(23) Jagic. *Normale und pathologische Histologie der Gallencapillaren.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemein. Pathologie. Ziegler. Bd. XXXIII, H. 1, 2.

(24) Browicz. Citato nella pubblicaz. preced.

(25) Pandolfini-Barberi. *L'influenza dei veleni ematici negli uccelli normali e negli uccelli splenectomizzati.* Bullettino della Società medico-chirurgica di Bologna. Serie VIII. Vol. I, fasc. 10; 1901. — *Sur une couche spéciale sous capsulaire hémolitique dans la rate.* Journal de physiologie et de pathologie générale. T. III, n. 6; 1901.

(26) Guerrini. *Delle modificazioni istologiche degli organi nel corso dell'immunità sperimentale.* Stabil. tipografico Zamorani e Albertazzi. Bologna, 1902.

(27) Marchiafava e Bignami. *Note sulla infezione pneumonica.* R. Accad. medica di Roma, 1890-91.

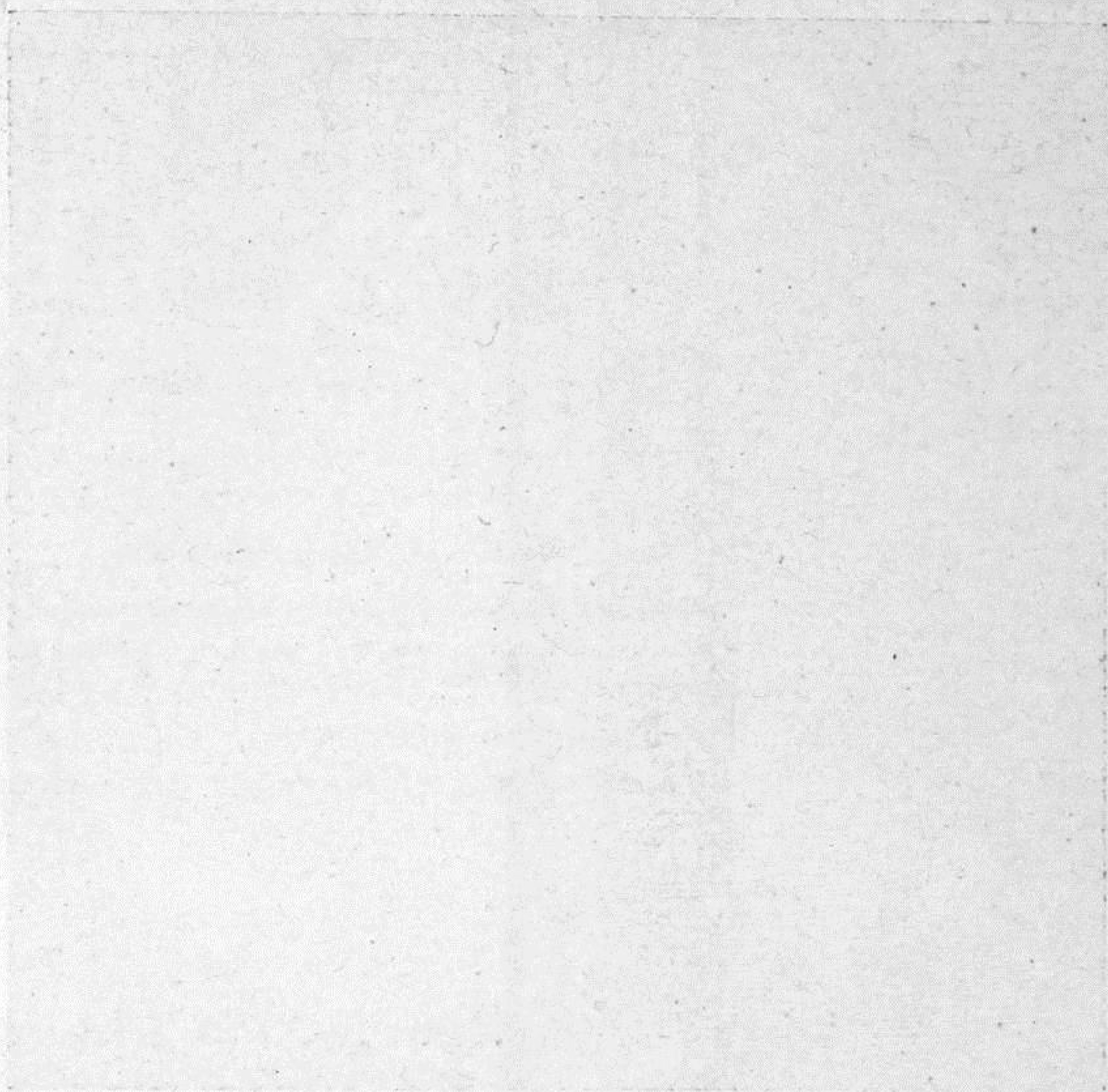
(28) Tizzoni. *Patologia del sistema nervoso.* Archivio per le Scienze mediche, anno III; 1878.

(29) Schwalbe. *Untersuchung eines Falles von Poliomyelitis acuta infantum in Stadium der Reparation.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie. Zeigler. Bd. XXXII, H. 3°.

(30) Rissler. Riferito da Schwalbe.

(31) Jellinek. *Electric shocks.* The Lancet. feb. 7, 1903.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(44)



Anno X. Roma, ottobre 1903 Vol. X-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Guido Baccelli

Sulla diagnosi differenziale fra essudati e transudati

Ricerche cliniche del Prof. AGENORE ZERI
incaricato di Semeiotica medica.

La ricerca di caratteri differenziali tra essudati e transudati è stata, dopo l'urina, uno dei soggetti più assidui di indagine per la diagnostica chimico-microscopica. Da tutti i lati si è cercato di assalire la questione, assai semplice in apparenza, e quanto più falliva la risoluzione pratica di essa, di tanto aumentava il numero e la gagliardia degli assalitori. Per un periodo di parecchi anni le differenze tra essudati e transudati si cercarono nelle proprietà chimiche di quei liquidi; da qualche tempo le ricerche si sono rivolte invece all'esame citologico di essi, ed è sorto un nuovo ramo, non sappiamo se transitorio o permanente, della diagnostica clinica: la *citodiagnosi*.

Si può dire che alla ricerca delle differenze tra quelle due sorta di prodotti patologici furono applicati successivamente tutti i nuovi metodi di esame che si andavano scoprendo per il sangue e per altri liquidi fisiologici, nella speranza di trovare finalmente il procedimento che rappresentasse il carattere differenziale per eccellenza. Non meraviglierà quindi se, falliti in gran parte i precedenti, si fece da parte nostra un nuovo tentativo, con un nuovo metodo d'indagine chimico-biologica, allo scopo di rendersi conto di alcune differenze nella natura chimica degli essudati e

transudati. I primi risultati ottenuti ci incoraggiarono a proseguire le ricerche, delle quali diamo ora un saggio, preannunciato già da noi in una nota preventiva.

Ma prima di entrare ad esporre il piano, i metodi ed i risultati delle nostre ricerche, desideriamo di riassumere sinteticamente la storia e lo stato della conoscenza attuale della questione, tanto vessata, delle differenze tra essudati e transudati.

Come principali criteri della diagnosi differenziale possono considerarsi i seguenti:

1. Peso specifico.
2. Proteici:
   a) Quantità dei proteici;
   b) Natura di essi.
3. Quantità di azoto.
4. Presenza di glucosio.
5. Presenza di acetone.
6. Sostanze estrattive.
7. Residuo solido.
8. Ricerca crioscopica.
9. Coagulabilità.
10. Proprietà tossiche e globulicide.
11. Proprietà agglutinante.
12. Esame batteriologico.
13. Esame microscopico: citodiagnosi.

Passeremo brevemente in rivista questi diversi punti della questione, alcuni dei quali formano dei veri capitoli della diagnostica clinica.

1. *Peso specifico.* — Dipende dalla quantità dei sali, dei proteici e delle sostanze estrattive; i dati che su di esso si hanno dai vari osservatori non concordano. La maggior parte di essi ammette però che al disotto di un peso specifico di 1013-1015 si tratti di un transudato (Mehu, Reuss, Runeberg, Neuenkirchen, Citron, Bourget, Talma).

Gli essudati possono raggiungere la cifra di 1028. Quasi tutti gli autori sono ugualmente d'accordo nel non attribuire ai dati del peso specifico un valore assoluto. Per alcuni (Mehu) è alla presenza contemporanea della fibrina che si deve attribuire una importanza differenziale, per altri (Runeberg) alla quantità dell'albume; alcuni, infine, conferiscono un significato diagnostico al peso specifico solo in rapporto con gli altri reperti dei liquidi patologici e con le condizioni del paziente. L'accordo è quasi generale anche nel dare una notevole importanza a questo mezzo di ricerca così semplice ed alla portata di qualsiasi medico pratico.

2. *Proteici.* — Ciò che riguarda la quantità e la qualità dei proteici che si riscontrano negli essudati e transudati costituisce forse la parte più complessa e dibattuta della questione. Noi esamineremo separatamente i criteri differenziali che si possono ricavare dall'esame *in toto* dei proteici e dalla determinazione delle proprietà di essi.

a) *Quantità dei proteici.* — La minor quantità di proteici nei transudati era stata posta in evidenza dal Cohnheim; l'importanza differenziale di questo fatto fu analizzata e dimostrata poi dall'Hoffmann e dal Reuss, ma più specialmente dal secondo, il quale studiò accuratamente le proporzioni dei proteici nella maggior parte dei liquidi patologici. Ammise che la quantità dei proteici crescesse col grado della infiammazione e trovò forme di passaggio tra essudati e transudati. Come limite massimo di proteici dei trasudati della pleura fissò il 2,5 per cento, per quelli del peritoneo l'1,5-2 per cento, per quelli cerebrali il 0,5-1 per cento. Ritenne più sfavorevole la prognosi col crescere della quantità delle sostanze albuminose.

Dopo il Reuss, il Runeberg, il Ranke, il Citron, il Bourget, il Gautier, il v. Ziemssen, il Wassily Sunin, il Talma, il Lipari, il Riva e molti altri, si sono occupati dello stesso argomento, ammettendo in generale i dati fissati dal Reuss, ma con maggiori o minori riserve, ed attribuendo per lo più un valore reale solo alle cifre che si trovano molto vicine al minimo ed al massimo delle quantità abituali. Nel liquido cefalo-rachidiano, che contiene normalmente quantità di proteici che si aggirano attorno all'1 per mille, essi possono raggiungere nelle forme infiammatorie la cifra del 4 per mille (Freyhan).

b) *Qualità dei proteici.* — Le prime ricerche sullo studio differenziale dei proteici contenuti nei liquidi patologici le dobbiamo all'Hoffmann, il quale si occupò più specialmente della quantità delle *siero-albumine* e delle *siero-globuline* (sierine e globuline); egli attribuì un grande valore prognostico all'aumento della globulina.

Il Mya col Viglezio riprese l'esame di questo argomento e da numerose osservazioni dedusse, per ciò che più specialmente interessa al soggetto nostro, che nei liquidi di trasudazione vi è un rapporto più alto per la sierina, a scapito della globulina (meno diffusibile), mentre le infiammazioni siero-fibrinose e purulente generano liquidi patotogici più ricchi di globulina che di sierina.

Vi sono del resto differenze assai notevoli nel rapporto fra le due specie di proteici a seconda della sierosa che è interessata.

Queste ricerche, assai importanti per spiegare l'origine dei proteici dei liquidi patologici, non potevano essere il punto di partenza di metodi pratici a cagione della delicatezza e delle difficoltà loro. Tanto più che i valori che si ottengono sono piuttosto variabili ed hanno (anche secondo il Gautier) un carattere molto individuale.

Un'altra sostanza proteica che è stata fatta l'oggetto di ricerche speciali e sulla quale dovremo ritornare fra breve, è la *fibrina*. L'attenzione su di essa fu risvegliata dalla proprietà che hanno alcuni liquidi patologici di coagulare. Riguardo alla quantità relativa di essa negli essudati e transudati il Mehu, il Gautier, il Ravaut ed altri videro che essa abbonda nei primi, mentre è scarsa nei secondi. Ma il maggior valore differenziale di essa dipende forse, come vedremo, più dalla possibilità nella quale essa si trova di poter coagulare, che non dai suoi rapporti quantitativi.

Ravaut ammette che la presenza di una notevole quantità di fibrina negli essudati pleurali abbia un grave significato prognostico.

I versamenti dei cardiaci conterrebbero una discreta quantità di fibrina, della quale invece sarebbero molto poveri i versamenti dei nefritici.

La quantità della fibrina può apprezzarsi per pesata, oppure dalla valutazione approssimativa del volume del coagulo.

I versamenti purulenti non contengono fibrina.

Fibrina esiste anche nel liquido cefalo-rachidiano nel caso di meningiti acute; ed in questo caso può avere un notevole valore differenziale. (Concetti, Councilmann-Mallory-Wright, Fürbringer).

Un'altra specie di sostanze proteiche rinvenute nei liquidi patologici è costituita dalle *nucleo-albumine*. Scambiata dapprima con la paraglobulina e chiamata anche paraalbumina dal Primavera, che ne riconobbe l'importanza per la diagnosi differenziale fra essudati e transudati, la presenza di essa fu riconosciuta poi dal Castellino, dal Rivalta, dal Dominici e Gori e dal Linkoln Paykull. Sembra potersi ammettere con una discreta approssimazione che le nucleo-albumine compaiano solo nei liquidi essudativi, mentre manchino nei transudati. La ricerca di questi proteici è abbastanza semplice e si riconoscono dal precipitato biancastro che si forma versando nel liquido da esaminare qualche goccia di acido acetico. La semplicità di questa prova ed i buoni risultati differenziali che essa sembra fornire meritano che si istituiscano maggiori esperimenti di controllo su di essa per poi farla penetrare, se è il caso, più largamente nella pratica giornaliera del medico.

Concludendo, per ciò che riguarda il contenuto in proteici degli essudati e transudati, noi possiamo asserire che quelle sostanze ci forniscono dei dati differenziali specialmente nei loro rapporti quantitativi, ma solo quando si abbiano cifre che si avvicinano ai valori massimi e minimi di esse. Purtroppo un gran numero di liquidi patologici ci offre delle cifre difficilmente utilizzabili, perchè si trovano appunto nei limiti di transizione fra i valori propri dei transudati e quelli degli essudati.

La valutazione della qualità dei proteici non ha acquistato ancora un interesse pratico per la ricerca differenziale che ci occupa.

3. *Quantità di azoto*. — Un nuovo criterio per distinguere gli essudati

dai transudati fu ricercato recentemente da Sansoni e Fornaca nel contenuto totale in azoto di essi, determinato col metodo del Kijeldahl. I due autori videro che l'azoto totale degli essudati supererebbe il 0. 7 °/₀ mentre quello dei trasudati si troverebbe al disotto del 0. 5 °/₀.

I valori più bassi sono dati dai liquidi ascitici, quelli più alti dagli essudati tubercolari. Nei versamenti da vizi di cuore e da tumori si troverebbero le cifre intermedie.

Anche in questo caso un importante criterio ci è dato dalla provenienza del liquido. Sul valore di questo metodo ritorneremo più tardi, riportando i risultati che abbiamo ottenuto con esso.

Già Jaksch aveva preconizzato questo metodo (*Zeitsch. f. klin. Med.*, Bd. 23) che fu poi praticato anche dal Pickardt (1897). Questi trovò per i liquidi ascitici valori oscillanti fra 0. 11 e 0.75 °/₀ di N; in due essudati pleurici ebbe in media 0. 85 °/₀ di N; nel liquido ottenuto da edemi, a mezzo della scarificazione, ebbe in media un valore di 0. 12 °/₀ di N.

4. *Presenza di glucosio.* — Il glucosio fu trovato la prima volta in un liquido pleurico ed in un liquido pericardico dal Grohé. Le prime ricerche quantitative furono eseguite dal Boch In seguito si occuparono dell'argomento Stern, Rosenbach, Moscatelli, Ransom, Mya e Graziadei, Eichhorst, Pickardt e Simonelli.

Di questi ricercatori la maggior parte rilevò la presenza di glucosio nei transudati, alcuni (Eichhorst e Jaksch) abbastanza spesso anche negli essudati, altri più di rado (Mya e Graziadei) e taluno (Simonelli) in traccie non dosabili o mancante affatto. Non può quindi conferirsi ancora un valore a queste differenze che esisterebbero nel contenuto in glucosio fra essudati e transudati. Per il Senator l'essere o no presente il glucosio fornirebbe un buon carattere differenziale fra l'ascite chilosa e la chiliforme.

5. *Presenza di acetone.* — Secondo l'Jaksch mancherebbe nei trasudati l'acetone il quale si rinviene invece negli essudati sierosi o purulenti. È questo pure un carattere differenziale poco noto e che meriterebbe di essere ulteriormente studiato e sottoposto a nuovi controlli.

6-7. *Sostanze estrattive*, *residuo solido.* — Abbiamo qui due caratteri differenziali che per il minor numero di osservazioni e per il rilievo non sempre facile non hanno avuto molto seguito.

Riguardo alle sostanze estrattive il Mehu ritenne la colesterina caratteristica dei liquidi ovarici e degli idroceli, però l'Jaksch la riscontrò anche negli essudati purulenti che datano da qualche tempo. Secondo il Gautier la colesterina si troverebbe anche nel liquido ascitico e nelle sierosità pleuriche.

Secondo il Frerichs il residuo solido dei transudati sarebbe minore (1, 76 - 2, 04 - 2, 48 °/₀) di quello degli essudati (3, 50 - 5, 50 °/₀).

8. *Ricerca crioscopica.* — Venute in voga, con utilità non lieve della clinica e della patologia, le ricerche crioscopiche sull'urina e sul sangue, fu naturalmente rivolta l'attenzione anche allo studio dei versamenti patologici con tal metodo. Io non mi trattengo sull'esposizione e la critica di quel metodo, dato l'accordo che regna fra i ricercatori sul significato negativo dei risultati ottenuti. Non posso che riportare letteralmente a questo proposito le conclusioni di chi recentemente sottopose alla prova dei fatti la questione. Ceconi e Micheli asseriscono senz'altro: « dall'insieme delle nostre ricerche apparisce subito come la crioscopia degli essudati e transudati non dia cifre che servano comunque a differenziare gli uni dagli altri. È un altro tentativo che si può considerare fallito, dopo tanti che si erano proposti lo scopo medesimo ».

Ed in modo non dissimile conclude il Pace: « la pressione osmotica da sola non basta a differenziare un transudato da un essudato pleurico ».

9. *Coagulabilità.* — Strettamente connessa col fatto della presenza della fibrina nei liquidi patologici sta la facoltà in essi di coagulare. Già nel 1832 il Buchanam notò come gli essudati ed i transudati possedessero una diversa facoltà di coagulare, e come l'aggiunta ai secondi di siero flegmasico provocasse in essi la coagulazione che spontaneamente non avverrebbe. La differenza consisterebbe quindi in ciò che i transudati conterrebbero solo il fibrinogeno, gli essudati questo proteico ed il fermento coagulante. Questi fatti furono in seguito più volte confermati (Mehu, Ziegler, Castellino, Dominici-Gori, Ravaut) nelle loro linee generali e sottoposti a diligente indagine.

Uno dei lavori più importanti a questo proposito è certamente quello del Castellino, il quale vide che la sostanza la quale promuove nei liquidi patologici dell'organismo il fatto della coagulazione è una nucleina alla quale, come vedremo, sono dovute anche le proprietà tossiche e globulicide che essi possiedono.

Per ciò che più specialmente si riferisce al nostro scopo è da ritenere che nel maggior numero di casi i transudati non coagulano affatto spontaneamente o non lasciano depositare che piccolissimi fiocchi di fibrina, mentre gli essudati si rapprendono in una massa gelatiniforme che va lentamente retraendosi fino a raggiungere dopo parecchie ore il suo volume definitivo. Vi sono però, anche per questo criterio differenziale, non poche e non lievi eccezioni, che però sono incontestabilmente minori di numero di quelle che si riscontrano con altri metodi. Nondimeno nella pratica non si usa molto di affidarsi al potere coagulante dei liquidi patologici per distinguerne la natura; ciò deriva probabilmente dalla difficoltà che vi è talvolta di valutare l'intensità del fenomeno e dai diversi aspetti che esso assume.

10. *Proprietà tossiche e globulicide.* — Spetta al Castellino, seguito poi nelle sue ricerche da Dominici e Gori, il merito di aver dimostrato come gli essudati abbiano un maggior potere tossico e globulicida dei transudati. Il maggior grado di tossicità proverrebbe, secondo i suddetti AA., dalla maggior proporzione di nucleina. La determinazione del potere globulicida fornirebbe più facilmente e con maggior sicurezza risultati attendibili.

Questi risultati, sebbene molto importanti per la genesi e la natura dei liquidi patologici, non hanno avuto sinora una larga applicazione nella clinica giornaliera probabilmente per le difficoltà pratiche legate ai metodi di indagine.

Le proprietà tossiche degli essudati tubercolari sono dovute anche alla presenza in essi di tubercolina Questo fatto, rilevato dal Debove e Renault, fu proposto dal Maragliano come un criterio diagnostico per svelare la natura tubercolare di certi versamenti.

Il liquido cefalo rachidiano non è tossico normalmente; può divenirlo talvolta in casi di meningite tubercolare (Sicard).

11. *Proprietà agglutinante.* — In casi dubbi fra essudati e transudati, e quando si sospetta l'esistenza di determinate infezioni, si può ricorrere alle reazioni agglutinanti caratteristiche di singoli microrganismi (reazione di Widal pel b. del tifo, reazione di Bezançon e Griffon per il pneumococco, sierodiagnosi di Arloing e E. Courmont per il b. tubercolare). Queste ricerche sono state fatte specialmente per i liquidi patologici di origine pleurica.

Le ricerche dell'Achard, Dineur, Widal, Courmont ed altri hanno mostrato che i comuni transudati non hanno potere agglutinante e che gli essudati collegati alla presenza di speciali microrganismi sono talora notevolmente agglutinanti per questi. Cito ad esempio i risultati del Courmont per le pleuriti: sopra 31 casi certamente tubercolari si ebbero 23 sieroreazioni positive ed 8 negative, in 8 casi gravi; sopra 16 forme sospette si ebbero 13 sieroreazioni positive, 2 dubbie ed 1 negativa. Risultati simili ebbero anche Widal e Ravaut.

I metodi delle variazioni agglutinanti costituiscono certamente in alcuni casi dubbi, e quando si possiedono i mezzi per effettuarle, un sussidio diagnostico assai prezioso; ma essi non potranno mai, per le difficoltà inerenti alla tecnica e per la necessità di un laboratorio, entrare nella pratica ordinaria del medico, scopo questo che devono prefiggersi tutte le ricerche che si propongono di sciogliere un problema di diagnostica.

12. *Esame batteriologico.* — Questo metodo di ricerca ha certamente un valore assoluto, quando il risultato è positivo, per decidere non solo se si tratti di un trasudato, o di un essudato, ma per stabilire anche la natura del secondo.

La ricerca batterioscopica può farsi sia ricercando gli agenti patogeni nel sedimento coi comuni mezzi di colorazione, sia a mezzo delle culture, sia con la inoculazione del liquido patologico ad un animale capace di reagire.

Il metodo della colorazione serve specialmente per i liquidi purulenti; il metodo delle culture dà buoni risultati per i microrganismi piogeni, mentre è oltremodo difficile per le forme tubercolari; per svelare l'esistenza di una infezione tubercolare serve invece assai bene l'inoculazione del liquido patologico nella cavia; quando si dubita di una forma pneumococcica si usa invece allo stesso scopo il topo bianco, e quando si vuol cercare l'esistenza di piogeni si usa il coniglio.

I transudati danno sempre un risultato negativo all'esame batterioscopico; ma pur troppo anche le forme indubbiamente essudative - ed in ispecie le tubercolari - offrono risultati non meno negativi. Di guisa che i dati ottenuti hanno valore solo se sono positivi; di più si tratta solo d metodi per i quali è necessario il laboratorio batteriologico e quindi di applicazione assai ristretta.

Per maggiori notizie su questo argomento così ampio ed interessante di ricerche si vedano specialmente i lavori del Courmont, Eichhorst, Netter, Bezançon e Griffon.

13. *Citodiagnosi.* — È lo sviluppo più moderno di un indirizzo di ricerche già praticato in precedenza in limiti molto più modesti. La *citodiagnosi* o *citoscopia* si propone di fornire mediante l'esame istologico del contenuto cellulare dei liquidi patologici gli elementi di diagnosi della natura, della sede e della prognosi.

Già il Lancereux, l'Ehrlich, il Quincke, il Fränkel ed altri avevano mostrato l'importanza dell'esame microscopico del sedimento dei liquidi pleurali per la diagnosi di carcinoma mediante il reperto di cellule neoplasiche.

Poi l'Auché e Carrière, il Korczyriski e Wernicki, il Lenhartz ed il Winiarski avevano posto in evidenza l'importanza generale dei caratteri microscopici degli essudati e transudati; le conclusioni alle quali vennero questi AA. non furono riscontrate in tutte le loro parti esatte; essi sono nondimeno i precursori degli odierni metodi di citodiagnosi.

Ma chi ha rimesso in onore quei metodi di ricerca è il Widal col Ravaut; questi applicarono la ricerca istologica allo studio dei liquidi pleurici, peritoneali, idrocelici e cerebro-spinali. Ai primi risultati di questi AA. seguì tosto una lunga serie di osservatori: Widal e Ravaut, Tuffier e Milian, Patella, Jardini, Desos, ecc., i quali ripeterono, controllarono ed in gran parte confermarono i dati del Widal e Ravaut. La nozione più importante che questo metodo ci apprese è: che ad ogni forma clinica, ad ogni determinata azione patogena, corrisponderebbe un dato reperto microscopico

del transudato od essudato, in modo da avere quello che si chiama comunemente una *formola citologica* o *citoscopica* costante.

Si può dire che oggi siamo ancora nel periodo ascendente delle ricerche sulla quistione: ancora non si è giunti ad una *formola citologica* sicura e definitiva per ogni forma morbosa delle sierose. Per le forme di tubercolosi della pleura sarebbe specifico il reperto dei linfociti, mentre la presenza dei polinucleari starebbe più per un processo da streptococco o da pneumococco; nei transudati pleurici prevarrebbero le cellule endoteliali desquamate.

Le ricerche di citodiagnosi sui liquidi peritoneali hanno dato sin da principio risultati assai incerti.

Noi non possiamo prevedere che cosa resterà di stabile e di definitivo fra qualche anno di tutte le ricerche che si vanno compiendo e pubblicando intorno alla citodiagnosi. Notiamo intanto che anche i dati riguardanti la pleura non sono del tutto scevri da eccezioni, e recentemente il Patella ha rilevato che una buona parte almeno dei così detti linfociti non sono altro che cellule endoteliali degenerate e fortemente alterate.

Non manca nello stesso tempo chi (Wolf) richiama l'attenzione sulla notevole difficoltà che si incontra nello identificare gli elementi cellulari del precipitato, i quali sono sempre più o meno gravemente alterati. I metodi di fissazione e di colorazione proposti sono molteplici e più o meno complicati, il che indica non essersi trovato ancora ciò che serve bene allo scopo.

È necessario quindi ancora attendere, prima di pronunziare un giudizio definitivo sul valore pratico della citodiagnosi, che un migliore accordo regni fra i vari osservatori, e che le cosiddette *formole citodiagnostiche* abbiano un poco più di quella precisione che è propria del nome preso a prestito dalle scienze esatte.

II. *Ricerche proprie.* — Dalla rapida esposizione dei metodi maggiormente in uso per distinguere gli essudati dai transudati, e dei metodi con minor fortuna tentati o proposti, dobbiamo convenire che il giudizio differenziale sulla natura dei liquidi patologici può esser talvolta abbastanza facile, quando i dati caratteristici sono notevolmente spiccati, talvolta invece può essere assai dubbio e talora impossibile, come avviene, per esempio, quando un esame accurato vien fatto dopo che il versamento fu svuotato più volte.

Fu questa considerazione che ci spinse ad applicare allo studio del problema una nuova reazione che da poco si era trovata per il siero del sangue, il potere cioè che esso possiede di scindere un grasso neutro, la monobutirrina, nei suoi due componenti, l'acido butirrico e la glicerina.

Fu l'Hanriot che mostrò per il primo come nel siero e nel plasma sanguigno esista un fermento lipolitico, la lipasi, alla quale egli attribuì un potere analogo alla steapsina del pancreas. Le sue ricerche, in accordo con

quelle del Pflüger, dell'Enriques e dell'Hamsen, trovarono opposizione da parte del Doyon e Morel, i quali non ammisero che la lipasi agisse sui grassi neutri superiori. Rimaneva però dimostrata la sua azione sulla monobutirrina, anche per le ricerche dell'Arthus, dell'Achard e Clerc e del Sellier, il quale ultimo rinvenne la lipasi anche nel sangue dei pesci, crostacei, gasteropodi, cefalopodi e vermi. Lipasi fu trovata da Ducceschi anche nell'emolinfa degli insetti, e più specialmente in quella del Bombix mori allo stato larvale. Esistesse o no la sua azione sui grassi neutri superiori — ciò che è ancora controverso — a noi interessava il fatto della nuova reazione del siero del sangue, e ci sembrava non privo di interesse il ricercare se ed in qual grado una tale reazione apparisse nei transudati e negli essudati.

Le prime investigazioni, da noi pubblicate sino dallo scorso anno, ci mostrarono subito che quanto più un liquido patologico aveva i caratteri di un essudato, di tanto maggiore era il suo contenuto in lipasi.

Questi primi risultati incoraggianti ci spinsero a nuove ricerche sulle quali riferiamo appunto nel presente lavoro.

Il metodo usato è quello descritto dall'Hanriot e da noi riportato nella nota preventiva: lo riferiamo qui in breve.

A 2 cmc. del liquido patologico si aggiungono 15 cmc. di una soluzione acquosa all' 1 per cento di monobutirrina Merck, ossia del monogliceride dell'acido butirrico; si neutralizza perfettamente il miscuglio e si tiene alla stufa a 40° per 30 minuti primi. Trascorso questo tempo il liquido è divenuto acido. Con una soluzione titolata di carbonato di soda al 2. 12 per mille si riporta il liquido al grado primitivo di neutralizzazione. Al principio della ricerca si aggiungono al liquido 2-3 gocce di soluzione alcoolica di fenolftaleina come indicatore. La quantità di soluzione di carbonato di soda impiegata per riportare il liquido al grado primitivo di neutralizzazione indica la quantità di monobutirrina scissa, cioè la quantità di lipasi presente nel liquido in esame.

Nelle ricerche, quando si abbia a disposizione una quantità discreta di prodotto patologico, tanto più se questo è un essudato, può accadere che coagulandosi sia nel coagulo trattenuta una parte del fermento. Per ovviare a tale inconveniente io soleva aggiungere ad ogni 15-20 cmc. di liquido patologico cmc. 2 di soluzione all' 1 per cento di ossalato di ammonio; questa aggiunta non modificava notevolmente i risultati.

Di ogni liquido, nelle mie osservazioni facevo sempre almeno due prove, perchè l'una servisse di controllo all'altra: costantemente i risultati erano identici.

Per poterci fare un concetto esatto del significato dei nostri risultati, specialmente in rapporto con gli altri metodi di indagine, abbiamo compiuto

sugli stessi liquidi patologici che noi adoperavamo per saggiare il potere lipolitico, anche la determinazione:

1° della reazione;

2° del peso specifico;

3° dell'albumina, col metodo della pesata (Scherer);

4° dell'azoto totale, col metodo del Kijeldahl;

5° dei microrganismi presenti;

6° e della formola citodiagnostica.

Eravamo così in possesso di un numero non indifferente di dati che ci permetteva un serio riscontro sul valore comparativo del nostro e degli altri metodi.

Ma prima di passare a considerazioni di ordine critico, desideriamo di esporre brevemente le principali notizie riguardanti i casi da noi studiati (in numero di 49) e di riassumere sotto forma di tabelle i risultati ottenuti.

OSSERVAZIONE I. (*Essudato pleurico*). — G..... E....., di anni 21, da Foligno, tipografo (Sala San Carlo, 83), affetto per l'inizio, il decorso ed i sintomi funzionali ed obbiettivi della malattia da *pleurite essudativa destra* da 8 giorni. Praticata la toracentesi, si estrae un liquido di colorito giallo arancione, leggermente torbido, a reazione alcalina, del peso specifico 1021. L'albumina, determinata per pesata col metodo di Scherer, dà per 100 cmc. di liquido gm. 5. 123. N totale, col metodo del Kijeldahl, per 100 cmc. = gm. 0. 880. In preparati colorati col bleu di metilene si osservano: numerose emazie ben conservate; numerosi nuclei intensamente colorati della grandezza di un'emazia, solo in alcuni è visibile un alone sottilissimo di protoplasma (linfociti?); qualche leucocito mononucleato medio e grande; qualche leucocito polinucleato. Si riscontra discreto numero di cellule grandi endoteliali con degenerazione vacuolare del protoplasma.

Due cmc. di liquido, a cui sono aggiunti cmc. 15 di una soluzione all'un per cento di monobutirrina, posti, dopo aver neutralizzato il mescuglio, per 30′ a 37° nella stufa, richieggono cmc. 1. 9 della soluzione di carbonato di soda al 2. 12 per mille per riportare il liquido divenuto acido al grado primitivo di neutralizzazione. La prova è ripetuta con identico risultato.

OSSERVAZIONE II. (*Transudato peritoneale da sifilide epatica*). — V..... P....., di anni 32, da Roma, calzolaio, fece ricorso all'ospedale per un'affezione dell'addome che aveva prodotto ascite, fegato piccolo, duro, lobulato nel lobo sinistro ed ingrandito, duro, dolente, lobato nel lobo destro, milza grande e dura. Per questi ed altri sintomi e trattandosi di un individuo colpito nella prima gioventù da lue fu fatta diagnosi di *sifilide epatica.*

Colla paracentesi fu estratto un liquido giallo-chiaro, limpido, a reazione alcalina, del peso specifico di 1016. L'albumina, determinata colla pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 1. 156. N totale, al Kijeldahl, per °/₀ cmc. = gm. 0,496.

Il reperto citodiagnostico dà: abbondanti cellule endoteliali grandi con protoplasma intensamente colorato e nucleo non molto grande, bene distinto; in alcuna di queste cellule si nota degenerazione vacuolare del protoplasma. Si ri-

scontra un abbondante numero di nuclei liberi, intensamente colorati, che simulano gli elementi linfocitari del sangue; qualche polinucleato. Il liquido è sterile; alle ricerche culturali, inoculato in due cavie non ha dato fenomeni nè locali, nè generali. Due cmc. di liquido alla prova della lipasi richieggono solo cmc. 0.2 della soluzione titolata di carbonato di soda. Questo risultato si ottenne identico in una seconda prova.

OSSERVAZIONE III. (*Essudato pleurico*). — C...... R....., di anni 51, segatore (Sala San Carlo, 112). È accolto all'ospedale perchè malato da 15 giorni con dolore laterale destro, con affanno, febbre, tosse senza escreato. Presenta i segni caratteristici di una *pleurite essudativa destra*. Si estraggono cmc. 500 dal torace ed il liquido ha un colorito giallo intenso, è leggerissimamente torbido, con reazione neutra con peso specifico di 1020. Col metodo della pesata l'albumina è presente in quantità di gm. 4. 320 per 100 cmc. di liquido. N totale per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 785. Il reperto citodiagnostico dà: discreto numero di emazie ben conservate e di linfociti; qualche leucocito mononucleato, qualche polinucleato e cellule endoteliali non molto abbondanti. All'esame batteriologico il liquido si presenta sterile tanto nelle ricerche culturali su terreni differenti, quanto nelle inoculazioni sottocutanee praticate su due cavie.

La lipasi in due cmc. di liquido è presente nelle proporzioni di cmc. 1. 6 di soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

OSSERVAZIONE IV. (*Transudato peritoneale da cirrosi epatica atrofica*). — C..... P....., di anni 63, cuoco, da Sesto Calende. È degente nella Sala Benedettina, letto 62, per *cirrosi atrofica* e per *nefrite cronica* parenchimatosa. Estratto il liquido dall'addome si riscontrano i caratteri seguenti: colorito giallo-citrino, aspetto limpidissimo, reazione alcalina, peso specifico 1009. L'albumina, col metodo di Scherer, è per 100 cmc. di liquido = gm. 1. 970. N totale per 100 cmc. di liquido, al Kijeldahl = gm. 0. 224.

Il liquido si comporta sterile alla ricerca batteriologica.

Centrifugato il liquido si ottiene un sedimento scarsissimo e la citodiagnosi mostra scarsi elementi cellulari, per lo più cellule endoteliali non ben conservate; poi nuclei liberi discretamente colorati e rarissimi polinucleati. (Colorazione col bleu di metilene). La lipasi in due prove di due cmc. l'una di liquido corrisponde a cmc. 0.2 di soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

OSSERVAZIONE V. (*Essudato pleurico*). — De B..... C....., di anni 18, da Bagnoli del Trigno, stallino, celibe. Entra all'ospedale perchè malato da 10 giorni con tosse secca, affanno e febbre; nel tossire avvertiva un dolore alla metà sinistra del torace. Si hanno i segni fisici caratteristici di una *pleurite essudativa sinistra* e si estraggono dalla cavità pleurica cmc. 600 di un liquido limpido, di colorito giallo-paglia, di reazione leggermente acida, di peso specifico 1021. Una parte del liquido posta in disparte mostra ben presto la formazione di un coagulo.

L'albumina determinata per pesata dà gm. 5.04 per 100 cmc. di liquido. N totale per 100 cmc. = gm. 0.812.

Centrifugato il liquido si ha un sedimento molto scarso, ove si rilevano: abbondanti emazie e abbondanti linfociti; qualche rara cellula endoteliale, qualche raro polinucleato e qualche leucocito mononucleato di media grandezza.

Due cavie inoculate sottocute con 2 cmc. di liquido ciascuna, muoiono l'una

dopo tre settimane e mezzo, l'altra dopo 4, presentando alla autopsia il reperto di una tubercolosi generale.

In due cmc. di liquido lipasi = cmc. 1.6 della soluzione titolata di Na CO^3.

OSSERVAZIONE VI. (*Liquido cerebro-spinale da meningite cerebro-spinale acuta*). — F..... A....., di anni 8, da Roma, viene accolto in Clinica medica al letto 33, perchè malato da 3 giorni con agitazione, delirio, febbre, vomito e cefalea. All'ammissione l'infermo presenta febbre alta, lieve sopore, rigidità della nuca, segno di Kernig, iperestesia neuro-muscolare generalizzata, iperestesia al freddo, riflessi rotulei esagerati, dermografismo, leucocitosi di polinucleati nel sangue. Alla puntura di Quincke si ottiene il liquido cefalo-rachidiano torbido con immagine citodiagnostica di polinucleati e reperto culturale batteriologico di meningococco di Weichselbaum. In due cmc. di liquido la lipasi è appena presente nelle proporzioni di cmc. 0.1 della soluzione titolata di Na CO^3. Come al solito tale reperto della lipasi si ottiene uguale in due prove. Ripetuta la ricerca dopo 3 giorni dalla precedente e dopo 6-9 giorni il reperto è sempre identico rispetto alla lipasi per la quasi assenza di essa.

OSSERVAZIONE VII. (*Essudato pleurico da sarcoma del polmone? pleura?*). — C..... L...., di anni 29, da Spoleto, calzolaio (San Carlo, 79). Due mesi prima dell'accettazione all'ospedale era stato operato di asportazione del testicolo destro per sarcoma. Fin d'allora l'infermo avvertiva un dolore che dall'ipocondrio di sinistra si propagava in su fino alla clavicola sinistra: il dolore era a carattere lancinante. Il malato proseguendo ad avere questa sofferenza, avendo tosse secca e un senso di stringimento continuo alla gola, affanno, ecc., ricorse all'ospedale. Quivi furono riscontrati i segni della presenza di un liquido nella cavità pleurica sinistra e fu sospettata la riproduzione del tumore a carico del polmone o della pleura.

Praticata la toracentesi si estrassero cmc. 750 di un liquido sanguinolento che centrifugato restava giallo paglierino con un abbondante sedimento brunastro al fondo. La citodiagnosi dimostra: numerosissimi globuli rossi ben conservati; discreto numero di cellule bianche e queste sono per lo più costituite da leucociti polinucleati con nucleo tetra o pentalobato ben conservati a filamento nucleare distinto; nel restante linfociti e qualche raro mononucleato medio.

Infine si osservano grossi elementi cellulari scarsissimi ed a nucleo grande e debolmente colorato; questi elementi si presentano alterati e in taluni punti frammentati del tutto.

Il liquido ha un peso specifico di 1024, con reazione alcalina e l'albumina determinata col metodo di Scherer dà gm. 4. 187 per 100 cmc. di liquido. L'azoto totale per 100 cmc. = 0. 735 e questi dosaggi sono praticati sul liquido soprastante al sedimento. La lipasi in questo stesso liquido, in due ricerche, è uguale a 1. 4 di Na CO^3. Alle indagini batteriologiche il liquido si presenta sterile.

OSSERVAZIONE VIII. (*Liquido cefalo-rachidiano da meningite tubercolare*). — C... A..., di anni 49; non si conoscono antecedenti morbosi perchè l'infermo è stato trasportato all'ospedale incosciente. All'ingresso è agitato, profondamente denutrito, con rigidità della nuca, segno di Kernig ed altri disturbi meningei: è morto in coma dopo 2 giorni di degenza all'ospedale. All'autopsia si conferma la diagnosi di *meningite tubercolare*. Il liquido cefalo-rachidiano estratto dall'infermo, poco dopo

ricevuto all'ospedale, presentava, centrifugato, un sedimento scarsissimo con linfociti abbondanti e scarse cellule endoteliali. Per la ricerca della lipasi in 2 saggi di 2 cmc. di liquido si richiedevano cmc. 0. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione IX. (*Essudato pleurico*). — M... P..., di anni 47, da Roma, elettricista. Entra in clinica perchè da 8 giorni sofferente per un dolore acuto allo ipocondrio destrò, sorto improvvisamente nella notte accompagnato da affanno, ma non da febbre, nè da tosse. Si diagnostica una *pleurite essudativa destra* e al 2° giorno di degenza in clinica si estraggono cmc. 900 di un liquido giallo citrino limpido, a reazione neutra, del peso specifico di 1021. Il reperto batteriologico è negativo tanto alle prove culturali, quanto nelle inoculazioni sottocutanee fatte in 2 cavie.

N totale per $^0/_0$ = 0. 833. Albumina, col metodo della pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 4. 768; N dell'albumina = gm. 0. 763. La citodiagnosi dà: abbondanti emazie ben conservate; polinucleati e linfociti; scarse cellule endoteliali, qualche mononucleato di media grandezza.

In 2 saggi, praticati ciascuno su 2 cmc. di liquido il reperto della lipasi corrisponde costantemente a cmc. 1. 6 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione X. (*Essudato da peritonite tubercolare*). — T... R..., da Pesaro, di anni 29, fuochista (Sala Baglivi, 87).

L'infermo ha fatto ricorso all'ospedale perchè da 2 settimane ha avvertito gonfiore e senso di tensione al ventre. Ha avuto ed ha diarrea, non mai vomito, ha febbre con esacerbazione vespertina, avverte dolore all'ipocondrio sinistro. Allo esame obbiettivo si ha il reperto di una *poliorromenite tubercolare.* Si estraggono dal ventre 2 litri di liquido giallo verdastro limpido, di reazione alcalina, e del peso specifico di 1022. L'N totale, col metodo del Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 840. Albumina per pesata = gm. 4. 562 per 100 cmc. di liquido; N dell'albumina = gm. 0. 730. La ricerca citodiagnostica dà nel sedimento molto scarso nel più gran numero linfociti; poi pochi elementi mononucleari medi e scarse cellule endoteliali.

Di 2 cavie inoculate ciascuna sotto la cute con circa 3 cmc. di liquido una muore al 25° giorno con reperto di una tubercolosi diffusa. La ricerca della lipasi in 2 prove su 2 cmc. ciascuna di liquido dà come media cmc. 1. 5 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XI. (*Transudato peritoneale da cirrosi epatica atrofica*). — C... V..., di anni 48, da San Gregorio, campagnolo. Si diagnostica una *cirrosi epatica atrofica* con trombosi della vena porta, diagnosi confermata poi al tavolo anatomico. Il liquido ascitico giallo citrino, limpidissimo, del peso specifico di 1012, con reazione alcalina è sterile all'indagine batteriologica. La citodiagnosi dà: abbondanti linfociti ed elementi endoteliali, alcuni ben conservati, altri a nucleo completamente scomparso e a protoplasma appena appariscente. Vi sono inoltre elementi mononucleari medî e scarsi leucociti polinucleati. Gli elementi interpretati come linfociti più verosimilmente potrebbero essere nuclei liberi non avendo alone di protoplasma intorno. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 476. Albumina per 100, metodo pesata, = 2. 756, N dell'albumina = gm. 0. 441.

La lipasi in 2 prove, su 2 cmc. di liquido ciascuna, = cmc. 0. 2 di Na CO^3.

Osservazione XII. (*Essudato pleurico*). — M... A..., di anni 18, operaio, da Roma (Sala San Carlo, letto n. 111). Individuo caduto malato da una settimana

con febbre preceduta da violento brivido. con tosse accompagnata da espettorato e con dolore alla base del torace sinistro. Praticato l'esame dell'infermo si fa diagnosi di *pleurite essudativa sinistra* e si estraggono cmc. 600 di liquido. Questo è di colorito giallo verdastro, leggerissimamente torbido, con reazione alcalina, con peso specifico di 1019, facilmente coagulabile.

Al Kijeldahl N totale per 100 cmc. di liquido = gm. 0.791. Albumina, alla pesata, = gm. 4.331 per 100 cmc. di liquido; N dell'albumina = gm. 0.693.

Centrifugato il liquido si ha un sedimento molto scarso con la seguente citodiagnosi: polinucleati e linfociti abbondanti, quasi a parti uguali, discreto numero di elementi mononucleari medî e di cellule endoteliali, le quali hanno in maggior parte il nucleo della sostanza cromatica rarefatto e poco colorato. Alle indagini batteriologiche si ottiene tanto sulle culture quanto in 2 cavie, morte dopo 40-48 ore, il reperto del diplococco di Fränkel.

Su 2 prove, per 2 cmc. di liquido la lipasi corrisponde a cmc. 1.4 di $Na\,CO^3$.

Osservazione XIII. (*Essudato addominale da peritonite cronica*). — C... F..., da Fano di Montereale, di anni 41, contadino. Malato da 14 mesi con ascite, fegato grande, duro e liscio, a margine acuto, febbre, diarrea, dimagramento e dolori addominali. Si fa diagnosi di *processo cirrotico del fegato con peritonite cronica* confermata poi all'autopsia. Si estraggono dall'addome 2 litri di liquido giallo arancione leggermente torbido, di reazione alcalina, del peso specifico di 1020. Una piccola parte del liquido posta in un vaso mostra coaguli al fondo.

N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0.763. Albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 4.375; N dell'albumina = gm. 0.700.

Il liquido centrifugato dà un sedimento molto scarso in cui si osservano abbondantissime emazie ben conservate, abbondanti linfociti ed abbondanti cellule epiteliali, disposte a placche ed isolate, alcune integre ed altre con protoplasma e nucleo rarefatto; qualche mononucleare medio e qualche polinucleato.

All'indagine batteriologica il liquido apparisce sterile.

In due prove su due cmc. di liquido la lipasi corrisponde a cmc. 0.9 di soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

Osservazione XIV. (*Liquido cerebro-spinale normale*). — R... G..., di anni 48, da Sora, contadino. Colpito da polmonite lobare destra, al 7° giorno di malattia presentando sintomi meningei che ben presto scompaiono, si pratica la puntura lombare. Si ottiene un liquido limpido che centrifugato non dà sedimento visibile ed il cui reperto citoscopico è perciò negativo.

Per la prova della lipasi in due saggi di 2 cmc. l'uno di liquido bastano per ciascuno 2 gocce di soluzione titolata di $Na\,CO^3$ per neutralizzare l'eventuale acido grasso formatosi dopo 30' a 38° nella stufa.

Osservazione XV. (*Liquido cerebro-spinale normale di individuo affetto da ematoma epidurale*). — Si tratta di un individuo accolto nella clinica medica al letto n. 32, con *ematoma epidurale*. Estratto il liquido cefalo-rachidiano, questo si presentava incoloro e limpidissimo.

Non si ha sedimento visibile ed il reperto citoscopico è perciò negativo.

La lipasi in due prove corrisponde a gocce 2 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

Osservazione XVI. (*Transudato pleurico da cirrosi epatica atrofica*). — C... G..., di anni 22, venditore ambulante. Malato da 5 mesi con i sintomi caratteristici di

una *cirrosi epatica volgare*. Presentando nella cavità pleurica destra un versamento liquido, questo si estrae nella quantità di cmc. 500. Questo è di colorito giallo chiaro, limpidissimo, non coagulabile, del peso specifico di 1008, di reazione alcalina. N totale per 100 cmc. liquido, al Kijeldahl, = gm. 0. 175; albumina, per pesata, = gm. 1. 744 per 100 cmc. di liquido; N dell'albumina = gm. 0. 119. Il liquido è sterile alle ricerche batteriologiche.

Il reperto citodiagnostico dà: abbondanti emazie e abbondanti placche endoteliali con endoteli ben conservati; linfociti in numero discreto.

In due prove di 2 cmc. l'una di liquido la lipasi corrisponde a cmc. 0. 1 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XVII. (*Essudato peritoneale*). — B... G..., da Roma, di anni 22, falegname. Si tratta di un individuo che dal 1891, specie nell'inverno, ha continue eruzioni di porpora emorragica. Varie volte ha sofferto di dolori muscolari e articolari. Tre settimane prima di far ricorso all'ospedale si avvide che l'addome andava gonfiandosi, senza che l'infermo avesse alcun altro sintomo apprezzabile. All'esame obbiettivo si aveva: addome fortemente disteso contenente liquido abbondante e leggermente dolente; organi toracici normali; milza e fegato non aumentati di volume dopo lo svuotamento; urine normali per quantità e qualità.

Fu fatta diagnosi di *peritonite subacuta* e si estrassero dall'addome cmc. 6500 di liquido che poi non si riformò più. Il liquido era di colorito giallo citrino carico, limpido, di reazione neutra, con peso specifico di 1021, facilmente coagulabile. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = 0. 777; albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 4. 593; N dell'albumina = gm. 0. 735.

L'indagine batteriologica non diede alcun risultato.

Il reperto citodiagnostico diede elementi cellulari diversi: in gran numero emazie ben conservate; poi elementi endoteliali isolati e riuniti a gruppi in placche; elementi mononucleati di media grandezza, linfociti ed elementi polinucleati a parti uguali fra loro ed in piccola quantità rispetto alle cellule endoteliali.

La lipasi nelle solite due prove, su 10 cmc. di liquido l'una, corrisponde a cmc. 1. 2 di soluzione di Na CO^3.

Osservazione XVIII. (*Essudato pleurico*). — D... A..., di anni 22, guardia di città. Malato da 2 giorni con lieve cefalea e lieve febbre, con tosse secca e nessun dolore toracico. All'esame obbiettivo viene diagnosticata una *pleurite essudativa destra* e si estraggono dal torace cmc. 1000 di liquido. Questo si presenta leggermente emorragico, torbido, del peso specifico di 1023, di reazione alcalina, facilmente coagulabile. Lasciato a sedimentare il liquido lascia un abbondante deposito bruno rimanendo limpido nella parte soprastante. Su questa si pratica la ricerca della lipasi che su due prove, di 2 cmc. l'una, corrisponde a cmc. 1. 9 della soluzione titolata di Na CO^3.

Il reperto citodiagnostico dà globuli rossi e linfociti numerosissimi e qualche rara cellula endoteliale.

Le ricerche batteriologiche danno risultati negativi sui terreni di coltura, nelle inoculazioni sotto cute in due cavie depongono per la presenza del bacillo di Koch.

N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 910. Albumina, per pesata, = 5. 25 per 100 cmc. di liquido. N dell'albumina = gm. 0. 840. Queste ricerche chimiche sono praticate sul liquido lasciato sedimentare.

Osservazione XIX. (*Liquido cerebro-spinale da meningite tubercolare*). — D... A..., di anni 20, contadino, fece ricorso all'ospedale perchè malato con febbre, cefalea intensa e vomito, in seguito sempre più manifesti si presentarono i segni di una *meningite cerebro-spinale* uniti con quelli di una nefrite acuta emorragica. Morì in coma e all'autopsia si trovò *meningite tubercolare* della volta e della base, più nefrite acuta parenchimatosa.

Durante la malattia, praticata la puntura lombare, fuoriesce il liquido cefalo-rachidiano a zampillo, leggerissimamente torbido, con fiocchi scarsissimi e piccoli di fibrina natanti in esso. Centrifugato si nota al fondo un sedimento scarsissimo bianco-rossastro costituito da linfociti abbondantissimi e da scarsi polinucleati.

Nel sedimento si riscontra anche qualche mononucleato medio e qualche cellula endoteliale.

La ricerca della lipasi in due prove, su due cmc. di liquido ciascuna corrisponde a cmc. 0. 05 della soluzione titolata di Na CO^3, cioè può dirsi assente.

Osservazione XX. (*Transudato addominale da cirrosi epatica atrofica*). — A... M..., di anni 58, da Roma, impiegato. Si tratta di un individuo affetto da indubbia e classica *cirrosi atrofica del fegato*. Viene estratto dall'addome il liquido ascitico che si presenta di colorito giallo verdastro, di reazione alcalina, limpido, del peso specifico di 1010. Albumina, per pesata per 100 cmc. liquido = gm. 0. 918. N totale, col Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 168. N dell'albumina = gm. 0. 147. Centrifugato il liquido, si ottiene uno scarso sedimento, costituito per lo più da cellule endoteliali, alcune ben conservate, altre meno. Nel sedimento si osservano poi nuclei liberi e scarsi polinucleati. Nelle due prove di 2 cmc. di liquido ciascuna, la lipasi corrisponde a cmc. 0. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XXI. (*Essudato pleurico: endotelioma del polmone*). — L'osservazione riguarda un tal S... di anni 75, affetto da endotelioma del polmone destro, con versamento liquido nella cavità pleurica destra. Di questo se ne estrae pochi cmc., ed apparisce color giallo oro limpido, di reazione alcalina. L'esame citologico dà: discreto numero di cellule endoteliali disposte a placche; scarsi linfociti e scarsi mononucleari medii; discreto numero di grossissimi elementi endoteliali a protoplasma vescicoloso, che rappresentano elementi specifici del tumore, come si potè stabilire dall'autopsia.

La lipasi, in due prove di 2 cmc. l'una, corrisponde a cmc. 1. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XXII. (*Essudato pleurico in cardiopaziente*). — B... B..., di anni 59, da Roma, pittore. È accolto all'ospedale perchè da qualche tempo febbricita leggermente alla sera, ha dolore diffuso a tutto il torace di destra e si lagna di affanno quando cammina. Si fa diagnosi di *ateromasia dell'aorta con ipertrofia del ventricolo sinistro e di versamento liquido nella cavità pleurica destra*. Estratti colla toracentesi cmc. 600 di liquido, questo si presenta di colorito giallo arancione e lasciato sedimentare, mostra un coagulo leggermente sanguinolento al fondo, rischiarandosi nella parte sovrastante che diviene di color giallo paglierino. La reazione del liquido è acida, e il peso specifico è di 1018. N totale, al Kijeldhal, per 100 cmc. = gm. 0. 581. Albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 3. 325. N dell'albumina = gm. 0,532. Reperto batteriologico negativo, così pure la citodiagnosi non dà responso perchè il preparato è indecifrabile, essendosi gli elementi cellulari già disfatti prima dell'apprestamento del preparato. Lipasi ricer-

cata in due saggi di liquido di due cmc. l'uno, corrisponde a cmc. 1. 2 della soluzione titolata di Na CO^3. Dopo estratto il liquido dalla cavità pleurica destra, il rimanente si riassorbì ben presto e alla ascoltazione l'infermo presentava sfregamenti pleurici che confermavano la diagnosi di essudato pleurico in un cardiopaziente.

Osservazione XXIII. (*Transudato addominale da cirrosi epatica atrofica*). — C... A..., di anni 14, accolto in clinica medica. Malato da circa un anno e mezzo, con disturbi a carico dell'apparato gastro-enterico e con febbre la quale durò pochi giorni. All'ammissione in clinica, presenta abbondante versamento ascitico, rete venosa sottocutanea addominale molto sviluppata e, dopo il vuotamento, il fegato si presenta piccolo e fisso, la milza fissa ed un po' ingrandita. Nulla a carico degli altri organi. Il versamento liquido si riproduce in una settimana circa e si estraggono ogni volta oltre 10 litri di liquido. Si fa diagnosi di *cirrosi atrofica del fegato*, d'origine probabilmente capsulare. Il liquido estratto dall'addome è di colorito giallo paglierino limpido e, lasciato a sè, non mostra tendenza alla coagulazione che in piccola quantità, la reazione è neutra, il peso specifico di 1015. N totale per 100 cmc. al Kijeldahl = gm. 0. 371. Albumina per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 2. 012. N dell'albumina = gm. 0. 322. La ricerca citodiagnostica dà: abbondantissime emazie, abbondanti cellule endoteliali, alcune ben conservate, altre disfatte; abbondanti linfociti e qualche polinucleato. Il liquido, tanto nelle prove culturali quanto nelle inoculazioni sottocutanee, si mostra sterile.

La lipasi. in due prove di 2 cmc. l'una di liquido, corrisponde a cmc. 0. 25 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XXIV. (*Essudato peritoneale da peritonite cronica in soggetto con cirrosi epatica cardiaca*). — F... A..., di anni 51, cuoco, celibe. Nel febbraio 1902 fu accolto nell'ospedale di S. Spirito per insufficienza mitralica e scompenso cardiaco. Aveva edemi abbondanti agli arti inferiori e trasudati nella cavità, specialmente abbondante era l'ascite, che permase per lungo tempo. Ricercata allora la presenza della lipasi nel liquido ascitico, che aveva tutti i caratteri di un trasudato, essa, in 2 cmc. di liquido, corrispondeva a cmc. 0. 2 di soluzione titolata di Na CO^3.

Tornato all'ospedale l'infermo dopo un anno non per fenomeni d'insufficienza cardiaca, ma a causa del versamento liquido nell'addome che accompagnato a dolori si era andato di nuovo accentuando, questo fu estratto in parte ed allora si potè palpare un fegato in grandito che dolente presentava evidenti sfregamenti peritoneali in corrispondenza del lobo sinistro. Anche nel resto dell'addome la palpazione riusciva alquanto dolorosa e faceva notare qua e là nodosità ed impacchi, sintomi questi che insieme con altri fecero ammettere una peritonite cronica. Il liquido ascitico aveva la densità di 1018, reazione alcalina, di colorito giallo citrino, limpido, facilmente coagulabile. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 609; albumina per 100 cmc. di liquido alla pesata = gm. 3. 631 N dell'albumina = gm. 0. 581. La citodiagnosi dava: abbondantissime emazie e linfociti; discreto numero di grosse cellule endoteliali ben conservate, talune riunite a placche; qualche mononucleato medio e qualche polinucleato.

La ricerca della lipasi nelle solite due prove di 2 cmc. di liquido l'una, dà cmc. 3. 5 di soluzione titolata di Na CO^3.

OSSERVAZIONE XXV. (*Essudato pleurico di soggetto colpito da tumore del polmone? pleura?*). — Si tratta di una signora della clinica privata del prof. Rossoni, la quale, affetta da tempo da sarcoma del cavo popliteo, presenta ora riproduzioni del tumore in varie parti del corpo. Essendosi manifestati i sintomi di un versamento liquido nella cavità pleurica destra e sospettandosi quivi una riproduzione del tumore, si estraggono colla toracentesi cmc. 300 di un liquido citrino, limpido, del peso specifico di 1021, di reazione alcalina. La citodiagnosi mostra la presenza di tutte cellule endoteliali od epiteliali; sono grosse cellule per lo più rotonde a nucleo discretamente grande e con sostanza cromatica rarefatta e non tanto intensamente colorata; solo qua e là qualche nucleo libero e qualche linfocito.

La ricerca della lipasi nei soliti due saggi di 2 cmc. di liquido ciascuno dà cmc. 1.5 di soluzione titolata di Na CO^3

OSSERVAZIONE XXVI. (*Transudato pleurico in cardiopaziente*). — S..... C..... è accolto all'ospedale perchè affetto da insufficienza delle valvole aortiche d'origine arteriosa; l'infermo si trova in istato di asistolia; edemi, organi da stasi, urine scarse e versamento di liquido in ambo le cavità pleuriche.

Si estraggono dalla cavità pleurica sinistra cmc. 350 di liquido giallo paglierino, limpido, di reazione alcalina del peso specifico di 1015 e che lasciato a sè presenta un lievissimo coagulo al fondo. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 497; albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 2. 610. N dell'albumina = gm. 0. 418.

La citodiagnosi dà: abbondantissime emazie; discreto numero di linfociti e di cellule endoteliali, molte delle quali a protoplasma disfatto, qualche mononucleato medio e qualche polinucleato. Le ricerche batteriologiche e le inoculazioni in due cavie non dànno alcun risultato.

In due prove di 2 cmc. di liquido ciascuna la lipasi corrisponde a cmc. 0. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

OSSERVAZIONE XXVII. (*Essudato addominale da peritonite tubercolare*). — S.... R.... di anni 28, maritata, da Salcito. Sofferente da vario tempo per dolori addominali, diarrea e tumefazione del ventre, in cui si dimostra presenza di liquido. Si diagnostica una *peritonite tubercolare* che viene in seguito confermata dall'atto operativo. Prima di questo si estraggono circa 2 litri di liquido giallo citrino, limpidissimo, di reazione alcalina, del peso specifico di 1023, liquido che tende alla coagulazione.

N totale al Kijeldahl per 100 cmc. = gm. 1. 113; albumina per pesata, per 100 cmc. = gm. 5. 818. N dell'albumina = gm. 0. 936.

La citodiagnosi dà: abbondantissime emazie ed abbondanti linfociti. Tanto nelle prove culturali, quanto nelle inoculazioni intraperitoneali praticate su due cavie viene confermata la natura tubercolare del liquido. Nelle consuete due prove di 2 cmc. di liquido ciascuna la lipasi è presente nelle proporzioni di cmc. 1. 4 di soluzione titolata di Na CO^3.

(*Continua*)

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Professor G. BACCELLI

Contributo allo studio citologico dei versamenti liquidi infiammatorî delle diverse sierose

per il dott. ANGELO SIGNORELLI
assistente volontario ed assistente medico-chirurgo degli Ospedali di Roma.

Le idee espresse in questo articolo non sono che idee e vedute riassuntive di un nostro lungo e circostanziato lavoro sulla citologia dei versamenti liquidi infiammatori delle diverse sierose, lavoro che a parte pubblichiamo.

Più minutamente ci occupammo del liquido cefalo-rachidiano e potemmo invero raccogliere interessanti osservazioni, le quali ci hanno permesso di addivenire ad alcune conclusioni nostre speciali.

L'obietto che qui ci proponiamo è quello di discutere la formula citodiagnostica, sia in rapporto alla varia sua costituzione, sia in rapporto alla varia provenienza dei diversi elementi cellulari; e da questa discussione trarremo argomenti per giudicare se e quanto valore si debba accordare ai diversi reperti citologici per la diagnosi di una determinata malattia.

Già a priori possiamo ritenere che, se ogni reperto citologico positivo ha valore per affermare la partecipazione delle sierose ad un qualsiasi processo infiammatorio, non così avviene per quel che riguarda la diagnosi di natura dello stesso processo; cioè a dire non la diversità etiologica del processo influisce principalmente sulla varietà della formula citodiagnostica, ma altri fattori che qui appresso cercheremo di analizzare.

***

Gli elementi cellulari che possono essere contenuti in un qualsiasi versamento liquido infiammatorio sono elementi bianchi e rossi del sangue e della linfa circolante ed elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti.

Gli elementi bianchi sono polinucleati e mononucleati (grandi, medi e piccoli): gli elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti sono cellule endoteliali ed elementi giovani connettivali. V'ha poi una terza categoria di elementi, che non sarebbero dissimili dai mononucleati piccoli (linfociti) del sangue circolante, nè, per la loro grossolana costituzione morfologica, differenti da alcuni elementi connettivali allo stato embrionale: essi, secondo noi, provengono dagli organi e dal tessuto linfoide delle sierose e del tessuto congiuntivo-vascolare sottostante.

Tutti gli elementi suddetti si possono rinvenire nel liquido cefalo-rachidiano, come negli altri versamenti patologici, in proporzioni diverse e in uno stato diverso di conservazione e di integrità; cioè a dire possono essere prevalenti gli uni elementi piuttosto che gli altri, e ciò in un certo rapporto con i diversi processi flogogeni (e su tale avvenimento è fondata invero la citodiagnosi), e gli elementi istessi si possono presentare più o meno alterati ed assumere parvenze diverse, tanto che a volte difficile riesce di stabilire se alcune cellule appartengono ad una categoria determinata di elementi normali, o non sono piuttosto stadi d'involuzione e di morte di altri elementi, diversi per costituzione e per significato da quelli normali già mentovati.

Ora, ispirandoci alla conclusione prima formulata, diciamo che la presenza di elementi cellulari è testimonio di un processo flogistico a carico delle diverse sierose; e siccome in ogni processo flogistico intervengono nella lotta gli elementi cellulari, dobbiamo dire che questi rappresentano un fenomeno reattivo sia generale che locale di fronte a determinati stimoli flogogeni. Tale reazione dunque, riferendoci soltanto agli elementi cellulari, va distinta in generale e locale, e per la prima intervengono gli elementi del sangue e della linfa circolanti, ed in modo attivo gli elementi mobili (leucociti polinucleati); per la seconda intervengono gli elementi locali dei vari tessuti invasi dal processo.

Però oltre ai processi vitali reattivi bisogna tener presente anche i processi regressivi di morte e di disfacimento cellulare determinati dalla flogosi stessa, e tali processi possono soppravvenire in modo rapido o lento a seconda della acuzie e della diversità dello stimolo.

Fissato ciò, appare manifesto come dalla combinazione della reazione locale e generale, e dei processi di morte e di disfacimento cellulare, debba risultare la formula citologica di un determinato processo flogistico; e se in taluni casi è la reazione generale prevalente sulla locale e viceversa, sia per la intensità, sia per la specificità e la diversità dello stimolo, e questa reazione è variamente combinata con uno stato di più o meno avanzata disintegrazione cellulare, allora appunto, per il combinarsi ed il prevalere dell'un fattore sull'altro, si devono avere formule citologiche diverse.

Ora: quali sono gli elementi cellulari che intervengono come fattori della reazione generale dei tessuti e dell'organismo, di fronte ad un determinato processo flogogeno locale?

Quali sono gli elementi della reazione locale dei tessuti? Infine quali sono i processi regressivi di morte e di disfacimento cellulare?

La risoluzione di questi tre quesiti è fondamentale perchè si possa procedere oltre nella discussione e nella interpretazione dei varî reperti citologici; però dopo la risoluzione di essi, ammesso che ciò sia possibile in modo soddisfacente, sorge un quarto quesito, di stabilire cioè quali sono quei processi che danno reazione prevalente locale e generale, quali quelli che danno alterazioni più o meno palesi degli elementi cellulari, e così via.

In tale modo soltanto potrebbe essere risolto il problema della citodiagnosi; e poichè lo studio di essa non è che una quota parte dello studio delle leggi del

grande processo *infiammazione*, è naturale che sia studio e problema molto complesso, ed a risolvere il quale occorre più lavoro e moderatezza ed accorgimento di quello che ad alcuni non possa essere sembrato.

***

Gli elementi cellulari che intervengono come fattori della reazione generale dei tessuti e dell'organismo non possono essere altro che gli elementi circolanti del sistema vasale sanguigno e del sistema vasale linfatico; ed essi sono quasi esclusivamente costituiti dagli elementi mobili del sangue e della linfa, cioè i leucociti polinucleati. Oltre ai leucociti, dei quali qui appresso discorreremo, vi si possono trovare emazie più o meno numerose; però queste, data la loro funzione ed i loro attributi, non rappresentano mai un elemento reattivo, e la loro presenza in un focolaio infiammatorio è dipendente da processo passivo di rexin; quindi le emazie non sono fattori della reazione generale o locale, e tutt'al più esse dimostrano la tendenza emorragipara più o meno spiccata dei diversi processi flogistici: e solo sotto tale aspetto i globuli rossi possono avere una qualche importanza ed un qualche significato nella costituzione della formula citodiagnostica.

I leucociti possono appartenere a tutte le varietà, ma quelli che per noi rappresentano l'elemento più importante nel processo di reazione generale sono i polinucleati; perciò tutte le volte che per varie cagioni, o per l'intensità dello stimolo, o per la specificità dello stesso, si ha spiccata reazione generale, allora si ha polinucleosi, e la formula citodiagnostica viene ad essere determinata nel senso di abbondanza o quasi esclusiva presenza di polinucleati.

Che la polinucleosi sia un processo reattivo generale lo sta a provare anche il fatto che quasi sempre, ad una formula citodiagnostica in prevalenza polinucleare, corrisponde una polinucleosi del sangue più o meno accentuata; e ciò è naturale, poichè se detta formula in un dato focolaio si stabilisce per l'iperdiapedesi, a questa iperdiapedesi deve corrispondere una ipergenesi degli stessi elementi: e siccome i polinucleati, almeno per quello che oggi si sa, pare provengano da speciali organi (midollo delle ossa) e non si formano in seno ai singoli tessuti, devono necessariamente, per giungere come elementi di difesa in un determinato focolaio, attraversare il mezzo intermediario costituito dal sangue.

Queste considerazioni non sono del tutto teoriche, ma sono basate su dei fatti: e noi abbiamo veduto in casi di meningite tubercolare, a formula citodiagnostica linfocitica e polinucleare insieme, corrispondere una polinucleosi più o meno accentuata nel sangue circolante: fatto che non si verificava per formule citodiagnostiche quasi esclusivamente linfocitiche.

Dunque a spiegare le formule citologiche costituite da polinucleati in prevalenza proponiamo la seguente interpretazione:

Per determinati stimoli, sia riguardo all'intensità che alla specificità degli stessi, e tanto per stimoli tossici che batterici, si può avere reazione generale da parte dell'organismo, mediante l'intervento degli elementi mobili del sangue e

della linfa (del processo reazione generale, in questo momento consideriamo il fattore cellulare e non accenniamo a tutti gli altri fattori, che pure esistono di fatto, anche quando manca l'intervento degli elementi cellulari stessi): quindi ipergenesi di polinucleati, polinucleosi del sangue, iperdiapedesi nel focolaio d'infiammazione e consecutiva formula polinucleare dei prodotti essudati. Vedremo in seguito quali sono quei processi che risvegliano la detta reazione cellulare generale.

Delle diverse qualità di leucociti polinucleati, che possono essere presenti a costituire la formula citologica, i neutrofili sono quelli che prevalgono e spesso sono gli esclusivi: quanto agli eosinofili, che pur possono esser presenti in varia proporzione, non si sa ancora con precisione quale sia il loro significato.

Riguardo agli altri elementi bianchi che per la via sanguigna passano nei liquidi essudati delle sierose, essi hanno valore minimo come esponente della reazione generale dell'organismo; per altro gli stessi elementi, cioè mononucleati grandi, medi e piccoli, possono, in certe proporzioni, passare dal sangue nei liquidi essudati.

I *mononucleati grandi* non rappresentano quasi mai un reperto prevalente, ed hanno per noi, come per tutti gli altri autori, scarsissima importanza; si ammette che essi provengano dalle vie sanguigne, come si ammette che essi non siano altro che cellule endoteliali più o meno modificate. Quest'ultima ipotesi è stata sostenuta e dimostrata con ricca messe di fatti dal valoroso clinico di Siena il prof. Patella. Da ciò noi siamo propensi a ritenere solo alcune di quelle cellule che si presentano come grossi elementi mononucleati, appartenenti agli elementi del sangue circolante, mentre altre sono elementi di reazione locale delle sierose infiammate.

Per i mononucleati medi vale presso a poco quello che si è detto per i mononucleati grandi: essi non rappresentano quasi mai l'elemento preponderante e solo talora sono in proporzioni discrete. Provengono in maggior parte dalle vie sanguigne, ed accompagnano i polinucleati, quindi sono legati al processo di reazione generale, e di questa sono deboli testimoni; solo alcuni non si riescono agevolmente a differenziare dalle cellule locali delle sierose e del connettivo sottostante, sierose e connettivo, che sotto lo stimolo infiammatorio possono proliferare abnormemente.

La parte più discussa e controversa è quella che riguarda i *linfociti*. Secondo il concetto che ci siamo formato della lifoncitosi, diciamo subito che questa rappresenta un fatto reattivo locale, e non un processo di reazione generale; cioè a dire i linfociti non provengono dai vasi sanguigni (nè dai linfatici), ma si producono *in situ* dagli organi e dal tessuto linfoide locale, e per un processo appunto di reazione locale.

Questo per quel che riguarda i *veri linfociti;* vi sono poi i *falsi linfociti*, che provengono o da un processo degenerativo di alcuni elementi delle sierose e probabilmente anche del sangue circolante (polinucleati), o sono elementi embrionali proliferati dalle cellule fisse del connettivo e che talora assumono le parvenze di veri linfociti.

Dunque bisogna distinguere i veri dai falsi linfociti: e siccome tanto gli uni che gli altri dipendono o da un processo reattivo locale, o da un processo di disfacimento cellulare, parleremo più a lungo di essi quando svolgeremo i quesiti relativi ai detti processi, ed allora vaglieremo gli argomenti pro e contro alla nostra ipotesi.

Qui per altro conviene affermare che i linfociti non provengono dal sangue circolante, o tutt'al più passivamente dal sangue può passare nei liquidi essudati una quantità minima di essi, quantità che non spiega in nessun modo tutto il processo della linfocitosi.

La reazione generale che si effettua mediante l'intervento degli elementi cellulari dei vasi linfatici, si può dire analoga a quella dei vasi sanguigni, e sono gli elementi mobili polinucleati quelli che dànno il contingente maggiore a detto processo reattivo; però per i vasi linfatici, data la loro origine dai minuti spazi e dai seni linfatici parenchimali dei tessuti, dato il rapporto intimo che corre tra linfatici e sierose istesse (le quali non rappresentano altro che vasti spazi o seni linfatici), e data la ricchezza circolatoria linfatica di queste sierose, avviene che essi vasi devono necessariamente avere alcuna parte nel processo locale, e con gli speciali elementi in essi contenuti, influire sulla costituzione della formula citodiagnostica.

Già dalla fisiologia sappiamo che nella linfa si contengono, come nel sangue, numerosi leucociti, ma prevalenti i linfociti rispetto ai polinucleati. Ora questo dato di fatto, posto in relazione colla già detta attivissima e ricca circolazione linfatica delle sierose, colle alterazioni di quei tessuti dove i linfatici stessi in parte attingono i loro elementi (organi linfoidi terminali e tessuto linfoide), e infine con le alterazioni delle pareti vasali, dà come risultato che dai linfatici possono versarsi nella cavità sierosa elementi cellulari in abbondanza, gli uni polinucleati, per un processo attivo di migrazione e di chemiotassi, e gli altri linfociti per le alterazioni delle pareti vasali (quindi per un processo puramente passivo).

Però questa possibilità a versarsi dal circolo linfatico di numero discreto di linfociti nella cavità sierosa, secondo noi non spiega ancora tutto il processo della linfocitosi: sicchè per quel che riguarda la partecipazione degli elementi cellulari della linfa ad un qualsiasi processo flogogeno delle sierose, concludiamo col dire che tali elementi sono in maggior parte polinucleati, per la reazione generale dell'organismo, e in parte minima linfociti, per le alterazioni locali dei tessuti e dei vasi linfatici, più che per un processo attivo di reazione.

Per il *processo reattivo locale* vanno considerati i diversi elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti capaci di reagire ad un determinato stimolo flogogeno; e sono gli elementi delle sierose (elementi giovani), gli elementi fissi del tessuto congiuntivo-vascolare e gli elementi degli organi e del tessuto linfoide. Quanto a questi ultimi si posseggono oramai discreto numero di osservazioni istologiche, le quali tendono a stabilire la presenza nelle sierose e tessuti sottostanti di speciali aggruppamenti cellulari, interpretati da alcuni come nidi o follicoli linfatici (Ranvier, Klein, Knauff, ecc.); ed è a tali follicoli linfatici

che noi diamo valore di organi linfoidi semplici terminali, come appunto sono considerati dai fisiologi i follicoli solitari dell'intestino, per distinguerli dagli organi linfoidi complessi (ghiandolari) intercalari. Da questi nidi o follicoli linfatici, secondo noi si originerebbero la maggior parte dei linfociti, e quindi il processo della linfocitosi non sarebbe che un processo reattivo locale degli organi e del tessuto linfoide delle sierose.

Nel processo di reazione locale, oltre la proliferazione abnorme degli organi e del tessuto linfoide, v'ha lo stimolo e conseguente proliferazione delle giovani cellule endoteliali delle sierose e degli elementi fissi del tessuto congiuntivo sottostante; questa proliferazione dà origine ad elementi cellulari vari per forma, ma non per significato (sono tutti elementi di proliferazione reattiva), e che possono simulare i diversi elementi del sangue, specie i grandi mononucleari, e talora anche i linfociti (falsi linfociti).

Ora i linfociti degli organi linfoidi e gli elementi proliferati dalle sierose e dalle cellule fisse del connettivo, entrano in varia proporzione nella costituzione della formula cito-diagnostica, ed appresso diremo quali sono quei processi che comportano una spiccata reazione locale e quindi una reazione linfocitaria ed endotelio-congiuntivale.

Perchè la linfocitosi è l'esponente di una reazione locale degli organi e del tessuto linfoide?

Alcuni autori, che sono la maggior parte, fanno derivare i linfociti dai vasi sanguigni, altri dai linfatici (Tarchetti e Rossi), altri infine (Patella) negano che si tratti di una vera linfocitosi e sostengono che i linfociti non siano altro che elementi delle sierose e del tessuto congiuntivo in via di regressione e di sfacelo.

A ciascuna di queste teorie noi abbiamo da muovere delle obbiezioni.

I linfociti provengono dai vasi sanguigni. Per quale processo? Per un processo attivo di migrazione e di chemiotassi? Ma la possibilità a migrare dei linfociti non è stata in alcun modo dimostrata, benchè molti tentativi siano stati fatti per fornire tale dimostrazione. Dunque, dato lo stato odierno delle conoscenze sulla motilità dei linfociti, dobbiamo concludere che questi non possono in modo attivo migrare dai vasi. Allora i linfociti dovrebbero provenire dai vasi e dal sangue circolante per un fatto del tutto passivo, cioè in modo meccanico attraverso gli stomi abnormemente dilatati delle pareti vasali, o attraverso fessure delle stesse: ma in tal caso anche gli altri elementi dovrebbero coi linfociti attraversare le alterate pareti vasali, quindi ai linfociti si dovrebbero accompagnare sempre i globuli rossi ed polinucleati (a meno che per questi ultimi non si ammetta una chemiotassi negativa), cosa che effettivamente non si verifica.

Il fatto della identità tra linfociti del sangue circolante e linfociti dei liquidi essudati non sarebbe argomento contrario alla nostra ipotesi. In primo luogo sia la identità che la non identità tra i linfociti del sangue e quelli degli essudati non si sono potute dimostrare: e solo dalle grossolane note morfologiche sembra che le due specie di linfociti non differiscano tra di loro.

Ciò posto, siccome i linfociti si originano da alcuni organi linfoidi, ed al

sangue sono ceduti principalmente per mezzo dei linfatici, non deve far meraviglia se linfociti del sangue e linfociti degli essudati siano identici tra di loro, perchè comune è la loro origine dagli organi linfoidi: ed il sangue come i liquidi essudati non sono che ambienti intermediari, dove i linfociti si trovano nel primo caso per condizioni fisiologiche e nel secondo caso per condizioni patologiche.

Noi ammettiamo che dal sangue circolante possa passare nei liquidi essudati un certo numero di linfociti, ma ciò sempre in misura molto modica ed accompagnati dagli altri elementi del sangue, con i quali i linfociti conserverebbero quelle stesse proporzioni che si hanno per il sangue circolante istesso.

Quanto all'origine dei linfociti dai linfatici già in parte abbiamo detto; cioè noi ammettiamo che essi linfociti possano originarsi dai linfatici solo per alterazioni delle pareti vasali, ma in questo caso sarebbero accompagnati da altri elementi (polinucleati ed emazie) e non sarebbero così abbondanti da spiegare tutto il processo della linfocitosi. Quest'ultima asserzione potrebbe essere avvalorata pensando a quelle alterazioni della circolazione linfatica, che conducono ad una diminuzione e ad un arresto della corrente stessa, proprio in vicinanza del focolaio infiammatorio.

Infine per l'origine dei linfociti da alterazioni delle cellule proliferate delle sierose e del connettivo diremo qui appresso. Dunque i linfociti possono provenire dalla circolazione sanguigna e dalla linfatica (in misura maggiore da questa ultima), ma in tali proporzioni da non spiegare il processo della linfocitosi: tale processo invece è spiegato dall'origine *in situ* dei linfociti dagli organi e dal tessuto linfoide locale. Che i linfociti possano originarsi *in situ* lo sta a dimostrare il fatto che, in un caso di linfoma primitivo del timo, con riproduzione del tumore nei linfatici sottosierosi della pleura, il reperto citologico dell'esistente versamento pleurico, era rappresentato esclusivamente da linfociti ed emazie, ed i linfociti erano appunto gli elementi costitutivi della riproduzione linfomatosa nei linfatici sottopleurici.

Nel sangue di questo infermo v'era leucopenia (2000 leucociti per millimetro cubo) con una proporzione un poco eccedente dalla norma di linfociti. Il reperto fu controllato all'autopsia, eseguita dal settore dell'Istituto di anatomia patologica della R. Università.

Considerata in tal modo tutta la dottrina, per così dire cellulare, del processo flogistico delle sierose, considerati gli elementi diversi che possono entrare nella costituzione della formula citodiagnostica e la loro provenienza, non ci resta che accennare a quelle alterazioni, d'ordine regressivo, che si verificano a carico degli elementi cellulari stessi.

Le alterazioni più frequenti che noi abbiamo riscontrate sono state quelle della rarefazione del protoplasma e della sostanza nucleare, con formazione di vacuoli nel primo e frammentazione della seconda (carioressi): il protoplasma diventa più pallido, meno distinto ed assume male le sostanze coloranti; così anche il nucleo si ingrandisce, si impallidisce e perde i suoi contorni decisi e regolari; talora però, invece che un processo di frammentazione, subisce un processo di

condensazione, ed invece d'impallidirsi assume più intensamente le sostanze coloranti (picnosi).

Il certo si è che non infrequentemente, e specie in essudati longevi, si riscontrano nuclei liberi, contornati o no da alone di protoplasma, nuclei i quali rappresentano residui di cellule endoteliali in via di degenerazione e che simulano gli elementi normali linfocitarî.

Però se in taluni casi la distinzione (basata sulle grossolane apparenze morfologiche) sembra impossibile, in altri è possibile ed agevole a fare, e noi ci fondammo principalmente, all'infuori di talune note che caratterizzano i linfociti (forma, grandezza, modo di tingersi del nucleo e del protoplasma), sulla presenza del sottile e regolare alone di protoplasma; alone che manca od è irregolare e sfrangiato quando si tratta di falsi linfociti.

Inoltre nella linfocitosi vera si constata una certa uniformità degli elementi linfocitarî istessi, mentre i falsi linfociti sono dissimili tra loro e dànno immagine polimorfa ed irregolare.

I falsi linfociti poi, secondo le asserzioni di Wolff, potrebbero anche derivare dagli elementi polinucleari del sangue, per processo involutivo di disfacimento cellulare; e tale asserzione non si allontana dal vero, poichè anche noi abbiamo avuto agio di osservare qualcosa di analogo negli svariati reperti citologici, che hanno costituito la base del nostro lavoro.

Noi non crediamo col Patella che tutto il processo della linfocitosi non sia altro che una pseudo-linfocitosi nel senso qui avanti accennato: poichè, dimostrato vero che da cellule endoteliali in via di degenerazione si possono originare degli elementi che hanno le parvenze di linfociti, si può negare per questo soltanto la esistenza dei linfociti? L'una cosa si può ammettere senza negare l'altra, tanto più che quest'ultima ha un valore molto più grande della prima nei rispetti della fisiologia e della patologia cellulare.

Il Patella, nel suo lavoro, si è preoccupato delle sorti che subiscono gli endotelî desquamati nei diversi liquidi essudati delle sierose, ed ha trovato, anche con l'esperimento in vitro, che spesso questi endotelî in alcune fasi della loro regressione restano costituiti da nuclei o frammenti di nuclei contornati o no da alone di protoplasma e che talora simulano i veri linfociti.

Ora da questa constatazione di fatto, da questo semplice studio della degenerazione degli endotelî, da questo episodio minimo di un processo molto complesso, volere trarre delle conclusioni generali per l'interpetrazione del fenomeno linfocitosi, e ancora più del fenomeno infiammazione delle sierose è cosa un po' azzardata e quasi inammissibile.

Noi non contraddiciamo le osservazioni e le esperienze del Patella; noi invece diciamo che il fenomeno degenerazione degli epitelî con formazione di falsi linfociti è una parte minima del processo infiammatorio, non solo, ma essendo questa parte minima uno dei fatti di morte e di regressione, è ancora meno importante, rispetto ai fatti attivi e vitali, come attiva e vitale è la linfocitosi. Dunque, se talora elementi degenerati delle diverse sierose possono simulare i linfociti, tali elementi hanno poca importanza nella costituzione della for-

mula citodiagnostica e non spiegano in nessun modo il processo della linfocitosi.

Ed ora veniamo alla parte ultima di questo lavoro; cioè: ammesso che si debba fare distinzione tra reazione cellulare generale e reazione locale, e siccome ciascuna di queste reazioni concorre in modo diverso alla costituzione della formula citologica, è naturale che si debba indagare quali sono quei processi che dànno reazione generale e quali quella locale.

In genere dànno reazione generale tutti quei processi acuti, nei quali lo stimolo infiammatorio è intenso, ed agisce in modo tumultuario. Quanto alla specificità dello stimolo, non ci è dato affermare nettamente la nostra opinione; certo che vi sono speciali agenti tossici e batterici, che hanno evidente azione chemiotattica sui polinucleati, e la reazione generale con polinucleosi si potrebbe sostenere quindi, oltre che per l'acuzie dello stimolo, anche per la specificità dello stesso.

Quando invece il processo è lento, cronico e lo stimolo è blando, la reazione locale prevarrebbe sulla generale, e talora questa sarebbe appena accennata, talora mancante.

Con altre parole si potrebbe dire: ad ogni stimolo corrisponde una reazione locale di difesa; che laddove basta questa reazione i vasi sanguigni entrano per la minor parte nella genesi del processo infiammatorio, ed entrano principalmente per sostenere le forze di quegli elementi che sono i primi ad essere offesi ed irritati; che dove poi lo stimolo si accresca o si intensifichi, non bastando più la reazione locale intervengono i vasi attivamente e più con i loro elementi mobili, i leucociti polinucleati neutrofili. Quando poi lo stimolo è molto intenso e tumultuario, in modo che rapidamente si stabiliscono alterazioni regressive a carico dei tessuti locali, e questi tessuti stessi non hanno nemmeno il tempo di reagire, allora l'unica reazicne palese è quella generale per mezzo dei polinucleati; ed ancora, quanto più acuto ed intenso è lo stimolo, tanto più sono paralizzati nella loro azione gli elementi di difesa, e da prima sono colpiti gli elementi locali, poi quelli dipendenti dalla difesa cellulare generale, che l'organismo oppone a determinati processi flogogeni.

Se poi il processo volge a guarigione, allora cessato il tumulto acuto infiammatorio, esplicatosi colla viva reazione vasale e con l'iperdiapedesi, è naturale che in seno al tessuto infiammato si inizi o si accentri (se alcuna reazione pure era presente da parte dei tessuti) quel processo di reazione vitale e di restaurazione dell'edificio strutturale e funzionale distrutto: quindi verso la fine del processo in tal caso compare la linfocitosi, testimonio della reazione del tessuto linfoide e connettivo locale.

Tale ultima interpetrazione si adatta bene a spiegare l'evoluzione del reperto citologico in un caso di meningite cerebro-spinale a decorso subacuto con esito in guarigione.

Si trattava di un bambino di 8 anni, ammalato da 3 giorni con febbre, delirio e vomito, quando fu accolto in clinica. Tutta la malattia durò circa 26 giorni e consistette in accessi quotidiani di febbre alta e intermittente, sindrome com-

pleta irritativa meningea con esacerbazioni e remissioni notevoli a seconda delle vicende della febbre e accentuata polinucleosi del sangue, la quale andò a mano a mano digradando coll'attenuarsi e lo scomparire dei diversi fenomeni morbosi. La puntura lombare fu eseguita per 8 volte: essa diede sempre esito, meno l'ultima volta, a liquido torbido bianco-giallastro, contenente albumina al 2 per mille.

Il reperto citologico, costituito in principio da polinucleati abbondantissimi e scarsi mononucleati medi e piccoli, s'andò mutando, nel senso che dalla 5ª puntura in poi i mononucleati e specie i linfociti si fecero più abbondanti e prevalsero addirittura sui polinucleati nel liquido dell'ultima puntura eseguita.

Come per il caso qui riferito, così la stessa interpetrazione si adatta a spiegare la linfocitosi tardiva di taluni essudati, per processi flogistici acuti volgenti a guarigione.

Dunque ogni processo acuto dà polinucleosi; e nei processi acuti volgenti a guarigione compare linfocitosi tardiva, come possono comparire alcuni elementi proliferati dalle sierose e dal tessuto congiuntivo sottostante. Invece nei processi cronici è costante o quasi la linfocitosi e sono più abbondanti gli altri elementi locali di irritazione, cioè elementi fissi proliferati e cellule endoteliali desquamate e proliferate.

Quanto alla tubercolosi si può verosimilmente sostenere che in essa lo stimolo infiammatorio sia blando e lento ad agire; si può anche ammettere (come hanno voluto Concetti e Flamini) un'azione tossica specifica, che secondo le nostre vedute agirebbe solo come provocatrice di una reazione locale: e per l'una cagione e forse anche per l'altra si avrebbe quasi sempre prevalente la formula data dalla sola e prevalente reazione locale dei tessuti.

Per l'interpetrazione dei casi di meningite tubercolare in cui si ha formula linfocitaria e polinucleare pensiamo che in tali casi istessi, per l'intensità dello stimolo, per processi morbosi concomitanti che comportano polinucleosi del sangue circolante, e forse anche per altre ragioni, si ha l'intervento di una reazione generale e quindi la polinucleosi. Concetti e Flamini vogliono che ciò sia in dipendenza di abbondante reperto bacillare da loro riscontrato nel liquido cefalo-rachidiano.

La presenza di linfociti nelle forme di meningite sifilitica e di alcune affezioni croniche sifilitiche dell'asse cerebro-spinale è spiegata dallo stimolo cronico e blando.

Così anche il reperto che si ottiene nei cosiddetti transudati della pleura e del peritoneo, non è altro che il testimonio di una lenta e cronica irritazione (o infiammazione che si voglia dire) delle sierose; quindi con ciò soltanto si spiega il reperto epitelio-linfocitario.

Questo fatto d'altra parte comprova che tutti i versamenti liquidi delle sierose dipendono da un processo infiammatorio più o meno vivo delle stesse, perciò si deve parlare sempre di essudato infiammatorio e non di essudati e transudati. Tale concetto fu già sostenuto da altri autori (Talma), e noi lo affermiamo ancora una volta in base ai positivi reperti citologici.

Da tutto ciò che precede riassumiamo il nostro pensiero nelle seguenti conclusioni generali:

1. Nella flogosi delle sierose c'è da considerare una reazione cellulare generale ed una reazione locale.

2. La polinucleosi è l'esponente di reazione generale da parte dei tessuti e dell'organismo, e si ha in tutti i processi flogistici acuti.

3. La linfocitosi è l'esponente di un processo reattivo locale da parte degli organi e del tessuto linfoide delle sierose e dei tessuti sottostanti, e si ha in tutti i processi subacuti e cronici e nei processi acuti, quando cessato il tumulto infiammatorio, i tessuti si avviano alla restaurazione dell'edificio strutturale e funzionale distrutto.

4. Dalla vera linfocitosi bisogna distinguere la falsa linfocitosi: questa dipende in parte dal tessuto congiuntivo reagente, che dà elementi fissi neoformati ed embrionali, i quali possono simulare i linfociti: in parte si origina da processi di regresso e di disintegrazione cellulare di quegli elementi delle sierose, che in determinate circostanze possono assumere anche l'aspetto di linfociti.

In ogni modo i falsi linfociti non hanno che minima importanza nella costituzione della formula citodiagnostica.

5. Vi sono alcuni processi, come la tubercolosi, nei quali per spiegare la linfocitosi si può ammettere oltre che la tenuità e la lentezza ad agire dello stimolo flogistico, anche un'azione specifica irritatrice da parte delle tossine sui tessuti locali flogosati.

6. La presenza degli altri elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti depone anche per la tenuità o la cronicità dello stimolo.

7. Noi non ammettiamo una differenza sostanziale tra essudati e transudati, poichè sia gli uni che gli altri sono principalmente in dipendenza di una flogosi più o meno intensa, più o meno lenta delle diverse sierose; e testimoni di questa flogosi sono appunto gli elementi cellulari che si rinvengono tanto negli essudati, che nei cosidetti transudati.

8. In questi ultimi prevale la formula epitelio-linfocitaria, poichè si tratta quasi esclusivamente di una irritazione e di una reazione locale dei tessuti e non di una reazione generale da parte degli elementi mobili del sangue e della linfa.

9. La presenza delle emazie depone per la tendenza emorragipara di taluni processi (tubercolosi, tumori maligni) come per una speciale diatesi emorragica dell'individuo in esame.

Infine:

10. Ad ogni irritazione flogistica delle sierose corrisponde sempre un reperto citologico positivo; la diversità etiologica del processo però non spiega i diversi reperti e le diverse formule citodiagnostiche e solo la interpetrazione da noi proposta risolverebbe in modo soddisfacente l'intricato problema.

Giugno 1903.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. AMICO BIGNAMI

Contributo allo studio della patogenesi dell'ittero

pei dottori RODOLFO UGOLINI, aiuto medico degli ospedali e C. MAZZOCCHI.

Nei trattati più recenti di fisiologia e di patologia generale (1) viene ancora emessa, come assodata, l'idea che nell'ittero da stasi l'assorbimento della bile avvenga nel fegato soltanto per opera dei vasi linfatici; senonchè questa idea rimane, secondo noi, più che dubbia, dopo le ricerche fatte nell'ultimo sessennio, le quali mostrerebbero che i vasi sanguigni non sono del tutto estranei all'assorbimento della bile stagnante. Del resto la controversia è agitata da più di un secolo.

Sanders (2) nel 1795 affermava che non direttamente i sanguigni, ma i vasi linfatici assorbono la bile del fegato, e per il dotto toracico la versano nel torrente sanguigno. Malgrado le osservazioni di Sanders e di altri contemporanei (Soemmering, Kruishank, Peyer, ecc.), rimase tuttavia come predominante l'idea, dovuta senza dubbio agli antecedenti lavori di Magendie, che le vene sopraepatiche fossero la sola via aperta al riassorbimento della bile: e però Tiedemann e Gmelin (3) compivano nuove esperienze e tornavano ad affermare « che si deve rifiutare l'opinione che nega l'assorbimento della bile da parte dei vasi linfatici ». Con tutto ciò questa opinione sembra abbia dominato parecchio tempo ancora.

Il Frerichs (4) nel suo trattato classico sulle malattie del fegato dice che la bile si assorbirebbe tanto per i linfatici, quanto per i vasi sanguigni, e molto più tardi ancora troviamo che gli studiosi sentono il bisogno di nuove esperienze e di nuove osservazioni.

Il Fleischl (1874) (5) con le sue ricerche diede all'ipotesi del Sanders una più ampia base sperimentale. Praticò nei cani contemporaneamente la legatura del d. coledoco e la fistola del d. toracico; egli osservò che mentre la linfa fuorusciva carica di materiali biliari, nel siero del sangue raccolto dalla carotide, cinque ore dopo la legatura del d. coledoco, non erano dimostrabili nè gli acidi, nè i pigmenti biliari. In un caso, in cui dimostrò la bile nel siero del sangue, esisteva una comunicazione anomala del d. toracico con la vena succlavia. Dunque, egli diceva, i componenti biliari possono solo passare nel sangue per la via del d. toracico.

Kunkel (6) confermò intieramente, con ricerche di controllo, le esperienze suddette (1875).

Il Kufferat (7), cinque anni dopo, legato il coledoco e stabilita una stasi completa della linfa con la legatura successiva del toracico e del tronco linfatico cervicale destro, dimostrava che dopo due ore e mezza non esistevano nel sangue acidi e pigmenti biliari. Con ciò veniva a confermare i lavori di Fleischl.

Harley (1893) (8) sulla base di queste precedenti ricerche istituiva una serie di osservazioni che sembrarono dimostrare definitivamente l'ipotesi suddetta: tanto che essa per questo lavoro fu adottata da tutti, come la sola basata sui fatti: ed ha dominato fino al dì d'oggi malgrado esperienze successive che, per lo meno, la mettono in dubbio, se pur non dimostrano affatto il contrario. Per questa ragione vogliamo riportare dettagliatamente i dati delle esperienze di Harley. Egli operò dieci cani di legatura contemporanea del d. coledoco e del d. toracico. In quattro di essi fino alla morte, avvenuta per cause varie e in tempi variabili tra 3 e 7 giorni, non comparvero mai nell'urina le sostanze componenti la bile. In cinque di essi, morti tra 3 e 17 giorni, la bile comparve nell'urina solo il giorno prima della morte, la quale, è da notare, avvenne per rottura del d. biliare. In un ultimo caso (A) gli elementi della bile comparvero nell'urina dopo 11 giorni; il cane fu ucciso dopo 20 giorni. Successivamente Harley allacciò il d. toracico alcuni giorni (2-13) dopo la legatura del coledoco in 8 cani: in cinque di questi l'ittero, verificatosi dopo la chiusura del d. coledoco, non scomparve mai, malgrado la legatura del toracico, fino alla morte avvenuta abbastanza tardivamente (11-56 giorni). In altri due cani (A′) i componenti della bile scomparvero temporaneamente dall'urina subito dopo la legatura del toracico per ricomparire in un caso dopo 7 giorni, nell'altro dopo 8 giorni. In un ultimo caso le sostanze biliari scomparvero nell'urina negli ultimi tre giorni di vita mentre avevano seguitato sempre ad eliminarsi negli 8 giorni successivi alla chiusura del. d. toracico. In tre dei casi riusciti negativi - da noi segnati con (A) (A′) - Harley trovò all'autopsia una via linfatica collaterale per la quale il d. toracico comunicava, malgrado la legatura, coi vasi sanguigni. L'autore riassume le sue 18 esperienze dicendo che « 11 tra le 18 ricerche indicano che la bile, quando trova chiuse le sue vie naturali, sbocca esclusivamente nel sangue per le vie linfatiche: che cinque esperienze parlano contro la interpretazione che il d. toracico rappresenti la sola via di sbocco nel sangue della bile stagnante ». E poichè in tre casi (A, A′) egli trovò la formazione di un nuovo sbocco linfatico nelle vene, pensa che anche negli altri cinque casi la bile sia giunta al sangue per le altre vie linfatiche « già esistenti prima che si praticasse la legatura » o che si siano formate nell'intervallo, quando il d. coledoco è legato, ma il toracico ancora rimane aperto.

Con queste ricerche di Harley cessa la serie dei lavori che, come dicemmo, danno nell'assorbimento della bile la massima importanza ai vasi linfatici, ed è con esso che

la teoria si stabilì definitivamente. Ad avvalorarla e a darvi maggior peso concorse l'autorità di V. Frey (9) che, facendo la relazione del lavoro di Harley al Congresso di Berlino nel 1892, la faceva seguire da osservazioni, il cui risultato fu di ampliare maggiormente le conclusioni cui venne l'Harley. Infatti, mentre questi concede che almeno cinque delle sue ricerche parlano contro la sua teoria e che si possono spiegare ammettendo la formazione di nuove vie linfatiche, non dimostrate ma sospettabili, V. Frey afferma che da tali ricerche risulta concordemente che la stasi della bile porta all'ittero per tanto tempo per quanto rimangono permeabili i vasi linfatici. Noi vedremo in seguito quali critiche si possano opporre al lavoro di Harley: per ora intanto seguendo la storia riporteremo i lavori che alcun tempo dopo, seguendosi a brevi intervalli, scossero, non solo la teoria, ma anche fecero dubitare dell'attendibilità delle osservazioni di Harley.

D. Gerhardt (10) riferiva infatti al Congresso di Medicina interna di Berlino del 1897 le conclusioni non molto concordi di alcune esperienze fatte sui cani. Egli notò che legando contemporaneamente il d. toracico e il d. coledoco si aveva di regola sempre l'ittero; ne concludeva che l'ittero si produce anche con la chiusura del d. toracico. Per vedere se la bile quando il d. linfatico è pervio venga assorbita con la linfa, egli praticò la fistola del d. toracico alcune ore dopo la legatura del d. coledoco. Indi fece ripetute iniezioni intravenose di estratto di sanguisughe. Dopo 14 ore egli vide che la linfa diveniva itterica prima che il sangue e l'urina contenessero affatto i componenti la bile; dunque, concludeva, le vie linfatiche rappresentano le vie normali di sbocco della bile stagnante; quando queste sono chiuse, la bile giunge al sangue per altre vie. Però è quasi da escludere che ciò avvenga col passaggio diretto nel sangue della linfa del d. toracico chiuso.

Wertheimer e Lepage (1896) (11) stabilita nel cane una fistola del d. toracico, mettevano allo scoperto l'ilo del fegato. Introdotta una cannula in un d. epatico, il destro, vi immettevano della bile di bue o di montone sotto la pressione di una colonna liquida di 25-35 cm. di altezza. Raccogliendo con un'altra cannula la bile che fuorusciva dall'altro d. epatico, il sinistro, vi dimostravano, dopo un tempo variabile, la presenza della bile eterogenea immessa nell'altro dotto. La dimostrazione era resa facilissima con lo spettroscopio, poichè lo spettro di questa bile raccolta rivelava le bande caratteristiche della coloematina. Dalla fistola del dotto toracico fluiva durante l'esperienza una linfa dapprima rosea, poi rossa; lo spettro di questa linfa non dava nulla di caratteristico, poichè per la grande quantità di emoglobina disciolta vi non era dimostrabile lo spettro della coloematina. Come controllo delle esperienze, ucciso l'animale, immettevano nel d. epatico destro una soluzione di solfoindigolato di soda ad alta pressione (60-70 cm.); questa non compariva nel d. epatico di sinistra, colorava invece il lobo destro del fegato e parte del medio ma non il lobo sinistro, e si diffondeva alle vene sopraepatiche, alla vena cava inferiore e superiore, e all'orecchietta destra.

Con ciò gli autori volevano dimostrare che fra il d. epatico destro ed il sinistro non dovevano esistere comunicazioni nell'interno del fegato, ciò che si poteva anche supporre dalla lentezza con cui la bile eterogenea veniva eliminata dal lobo sinistro; quindi doveva la bile essere qui giunta col sangue circolante, e poichè le vie linfatiche erano chiuse al loro sbocco, l'assorbimento e la penetrazione della bile eterogenea nel sangue non poteva essere avvenuta che per mezzo dei vasi sanguigni del lobo destro del fegato.

Del resto già due altri autori, Lepine e Aubert (12), avevano praticato delle esperienze seguendo questa tecnica già ideata da Heidenhain; essi però, sottomettendo il contenuto delle vie biliari ad una forte pressione (due metri d'acqua), trovarono che il sangue delle vene sopraepatiche conteneva subito una forte proporzione di acidi biliari: però le condizioni create in queste esperienze sono troppo abnormi perchè i risultati meritino troppo valore, giacchè Heidenhain stesso fa osservare che, oltrepassando di poco la pressione necessaria al risorbimento, si producono facilmente delle rotture del tessuto epatico e degli stravasi biliari.

Come appendice al loro lavoro, Wertheimer e Lepage fecero delle esperienze analoghe sui cani, immettendo però nel d. coledoco una soluzione di solfoindigolato di soda alla pressione di 30 cm., e raccogliendo l'urina dalla fistola dell'uretere e la linfa dal d. toracico; essi videro che l'urina si colora in bleu qualche minuto prima della linfa; il pigmento è dunque passato per il sangue, ed è stato eliminato per i reni, quando ancora la linfa non ne mostrava tracce apprezzabili. Quindi i vasi sanguigni devono prendere una parte molto attiva all'assorbimento del pigmento bleu, mentre i linfatici vi hanno una parte molto moderata; anzi gli autori dubitano anche di questa seconda parte della loro conclusione: poichè, dato che il colore compare nella linfa dopo che il sangue ne è carico e comincia ad eliminarlo per i reni, può essere che la linfa lo abbia tolto direttamente dal sangue.

Gli stessi autori in un secondo lavoro (1898) (13) riportano 6 esperienze su cani, presso a poco analoghe alle precedenti, nelle quali adoperano però della bilirubina in soluzione alcalina più o meno concentrata. Veniva iniettata nel coledoco sotto una pressione di 30–35 cm.; mediante cannule veniva raccolta la linfa dal toracico e l'urina dalla vescica. Essi notarono che la linfa fuorusciva ben presto (15–30 m') colorata dalla bile in giallo e dando la reazione dei pigmenti biliari. L'urina invece dava la reazione dei pigmenti ma molto più tardivamente (circa una o due ore dopo). Le dette esperienze provano, secondo gli autori, l'assorbimento per parte dei vasi sanguigni; ma l'importanza dei linfatici non rimane esclusa; difatti dopo qualche minuto, quando non è ancora stato assorbito un milligrammo di bilirubina, la linfa cambia di colore per la presenza del pigmento. Detto ciò, gli autori osservano che questo non vuol dire che essa non passi contemporaneamente nei due ordini di vasi, poichè nella linfa del d. toracico il pigmento è facimente dimostrabile perchè poco diluito, mentre per essere dimostrabile nell'urina

deve passare un certo tempo affinchè il pigmento diluito in tutta la massa del sangue si raccolga e si elimini dai reni in quantità sufficiente. Come sempre gli autori si accertavano con la soluzione di solfoindigolato di soda che non esistessero collaterali del d. toracico. In due casi notarono una comunicazione anormale del d. toracico con la vena cava. Dai diari delle esperienze notiamo che la materia colorante, in questi due casi, passava nell'urina in un tempo minore; probabilmente perchè la quantità di pigmenti versati nella massa del sangue era così maggiore, e quindi più prontamente dimostrabili nell'urina.

Queirolo e Benvenuti (14) prima in una comunicazione, e poi per esteso in un lavoro pubblicato nel 1900, ci danno una serie di esperienze in parte di controllo, in molta parte originali, le quali infirmano seriamente le esperienze di Harley. Essi, come Harley, operarono 5 cani di legatura contemporanea del d. coledoco e del toracico e, contrariamente ai risultati ottenuti da Harley, videro che nel periodo di 24-36 ore successive all'atto operativo i pigmenti biliari comparivano nell'urina e andavano sempre aumentando in modo rapido e progressivo. Supponendo che per l'aumento di pressione stabilitosi nel sistema linfatico in seguito alla legatura del d. toracico, la linfa e la bile probabilmente contenutavi potesse essere cacciata nel sangue, ripetettero in tre cani le esperienze suddette, tagliando però il d. toracico al disotto della legatura e facendo così colare la linfa all'esterno. Anche in questi tre casi l'urina comparve itterica dopo lo stesso periodo di tempo e nello stesso modo. Finalmente praticarono una esperienza decisiva, operando contemporaneamente due cani, legando ad uno il solo coledoco, all'altro il coledoco ed il toracico. In ambedue l'ittero si manifestò nello stesso periodo di tempo, ossia dopo 24 ore circa. Due esperienze, di controllo, simili a queste, diedero gli stessi risultati. Nei due casi operati di sola legatura del coledoco, praticata successivamente la legatura del toracico, non fu minimamente influenzato il progressivo aumento dell'ittero. Con ciò gli autori concludevano che « l'assorbimento della bile nell'ittero da ritenzione per chiusura del coledoco, si fa in massima parte direttamente dal sistema venoso intraepatico e i linfatici hanno a questo riguardo una importanza molto secondaria ».

Wertheimer e Lepage (1899) (15) operarono 26 cani alla maniera di Harley, cioè legando contemporaneamente coledoco e toracico. Essi non riscontrarono in nessuno dei 26 casi i risultati ottenuti dal detto autore; in tutti si manifestò l'ittero nell'urina tra 24 e 48 ore; tre volte in meno di 24 ore, nello stesso tempo, come osservavano gli AA., col quale si sarebbe manifestato, se fosse stato legato il solo coledoco. Da ciò essi arguiscono che i materiali biliari non possono essere passati nell'urina che per la via dei vasi sanguigni. Essi confermarono anche le osservazioni di Dubois sul così detto ittero fisiologico dei cani. Esaminando poi sistematicamente il decorso delle vie linfatiche nei cani operati, iniettandole con soluzione di solfoindigolato di soda, e facendone accurate preparazioni, trovarono in 5 volte su 33 casi una anomalia per cui la linfa giungeva al sangue per altre vie oltre le consuete.

*
* *

Fin qui le ricerche di patologia sperimentale.

Negli ultimi tempi si sono pubblicati vari lavori anatomo-patologici sul fegato umano, e sul fegato di animali con ittero da stasi provocato sperimentalmente dalla chiusura del d. coledoco. Di queste ricerche è doveroso riportarne alcune, perchè tendono a modificare notevolmente le idee sulla patogenesi dell'ittero. Già esistevano, precedentemente ai lavori cui ora accenniamo, varie osservazioni di anatomia patologica, come pure esistevano, emesse da diversi autori, varie teorie per spiegare la patogenesi dell'ittero in generale; ma poichè le une e le altre non hanno una diretta attinenza colla tesi che noi trattiamo, che si limita a ricercare quale via prenda la bile stagnante nel fegato per raggiungere la grande circolazione sanguigna, noi ci permettiamo di tralasciarle affatto, ed esponiamo in breve le ricerche cui sopra accennammo e che sono in relazione diretta col nostro argomento.

Già Harley, studiando preparati ottenuti dal fegato dei cani sui quali aveva eseguito gli esperimenti, che abbiamo sopra riportati, trovò la conferma anatomica della sua teoria; egli infatti dice che, per effetto della stasi biliare, le cellule epatiche si allontanano l'una dall'altra e si impiccoliscono fino a ridursi a sottili strisce in protoplasma, mentre i capillari biliari si rendono sempre più manifesti, si rompono e si formano fessure che si aprono negli spazi perivascolari.

V. Frey, nella sua relazione del lavoro di Harley, appoggiava completamente le idee di questo autore formando su di esse una teoria che ebbe il suo nome, ma che in realtà era basata sulle ricerche fisiopatologiche e microscopiche di Harley.

Secondo V. Frey adunque la cosa schematicamente andrebbe così:

1° Dilatazione dei vasi bilari.

2° Allontanamento delle cellule le une dalle altre.

3° Entrata della bile per gli spazi così prodottisi nei vasi linfatici perivascolari.

4° Alterazione di nutrizione delle cellule circondate da ogni parte dalla bile.

Contro la teoria di Harley e di V. Frey sta quella di Heidenhain (16). Egli, immettendo nei d. biliari una soluzione di solfoindigolato di soda con una certa pressione, lo vide comparire dopo un certo tempo nell'urina. Esaminando sezioni del fegato al microscopio riscontrava il pigmento nei vasi interlobulari, non però nei vasi biliari intralobulari; ne concluse che anche nell'ittero da stasi la secrezione biliare persiste, e che la bile stagnante fuoriesce dai vasi biliari interlobulari penetrando nelle lacune linfatiche perivascolari e arrivando così ai grandi vasi linfatici che escono dall'ilo del fegato. Come si vede, la teoria di Heidenhain è contraria anche all'osservazione di molti altri autori, i quali ammettono che la stasi biliare arrivi fino nei capillari biliari intralobulari.

A questo stato della questione vengono in campo le osservazioni di Nauwerk (17). Egli, non persuaso delle ricerche di Harley, pensò che invece delle ipotetiche vie linfatiche

neoformate, esistessero altri mezzi che permettessero il passaggio della bile nel sangue, e trovò la prova della sua ipotesi nei preparati ottenuti da un fegato umano in un caso di cirrosi ipertrofica decorsa con un forte e prolungato ittero. Egli trovò che, colorando colla saffranina le sezioni dei pezzi induriti in liquido di Flemming, si rende visibile nel protoplasma adiacente al nucleo una finissima rete molto intrecciata. Questa rete formerebbe un tutt'uno con i « vacuoli da secreto » osservati da Kupfer e da Pfeiffer e ritenuti come terminazioni dei capillari biliari; si ricordi ancora che Hering e Pfeiffer mediante iniezioni nei vasi biliari riuscirono a far penetrare la massa colorante entro le cellule epatiche, dapprima in forma di goccioline intorno al nucleo, e poi riempienti tutta la cellula. Dunque queste osservazioni coincidono nel fare ammettere che esista entro la cellula epatica una finissima rete biliare. D'altro canto il Nauwerk iniettando liquidi colorati nelle arterie di fegati umani, riusciva a mettere in evidenza nelle cellule epatiche figure identiche (canalicoli e anelli intorno al nucleo). Lo stesso fatto riusciva ai fratelli I. ed E. Fraser (18), spingendo liquidi colorati nei vasi arteriosi dei fegati di rane. Così, in circostanze diverse, in determinate condizioni, si renderebbe visibile all'intorno del nucleo della cellula epatica una fine rete di canalicoli che starebbe in connessione da una parte col sistema vasale sanguigno, dall'altra con il sistema capillare biliare; però non è possibile, attraverso questa rete, far passare il liquido da un sistema vasale all'altro. Perciò Nauwerk ammette nella cellula epatica una doppia rete canalicolare, di cui una in connessione con i vasi sanguigni, l'altra con i vasi biliari. Questo modo d'intendere la struttura intima della cellula epatica ci darebbe un substrato anatomico adatto a farci intendere il meccanismo della duplice funzione di essa cellula, giacchè, come è chiaro, la rete intracellulare in connessione coi vasi biliari, servirebbe alla esportazione della bile, mentre l'altra, in connessione coi vasi sanguigni, servirebbe alla esportazione del glicogeno e dell'urea che, come è da tutti ammesso, si versano direttamente nel sangue. Ma anche la spiegazione della patogenesi dell'ittero sarebbe grandemente facilitata, poichè, ammessa l'ipotesi del Minkowski (17), che cioè in ogni caso l'ittero in ultima analisi dipenda da un'alterata funzionalità della cellula epatica, si può pensare ad un'alterazione funzionale di questo duplice potere secretivo della cellula, per cui sarebbe possibile una diffusione da un sistema canalicolare all'altro, cioè un passaggio intracellulare della bile nei canalicoli destinati al glicogeno e quindi nei vasi sanguigni.

Contemporaneamente il Browicz comunicava osservazioni identiche, e d'allora ha sostenuto sempre in numerose pubblicazioni la sua tesi (20). Egli ha dimostrato come Nauwerk la presenza nella cellula epatica di spazi e di canalicoli ripieni di pigmento biliare. Inoltre in casi di fegato atrofico noce-moscata ha dimostrato che nella cellula epatica entro spazi ben limitati si trovano accumuli di pigmento ematico in forma di granuli e talvolta di cristalli. Lo stesso reperto si ha facendo numerose iniezioni nel fegato di soluzioni di emoglobina; nel fegato poi di cane, tolto durante la digestione, si possono vedere nel proto-

plasma della cellula epatica dei leucociti. Tutti questi fatti conducono il Browicz alla conclusione che esistono nella cellula epatica dei canalicoli di nutrizione in connessione coi capillari sanguigni intercellulari, come esistono anche dei canalicoli intracellulari di secrezione in rapporto coi capillari biliari.

Il Gerhardt, nella comunicazione sovracitata, riferiva a proposito delle sue osservazioni microscopiche, di non essere riuscito a dimostrare nelle cellule epatiche dei cani da lui operati nel modo già noto, la doppia rete descritta da Nauwerk: soltanto egli descrive delle fine diramazioni che dai canalicoli biliari penetrerebbero dentro la cellula, e dei nodi e delle strie che ricordano i vacuoli di Kupfer; sopratutto, nessuna comunicazione diretta coi vasi sanguigni. È da notare che egli trovò delle cellule endoteliali, certamente appartenenti ai vasi sanguigni, ripiene di granuli e di masse di pigmento biliare. Anche nel fegato umano itterico, in un caso di carcinoma del d. coledoco, in cui l'ittero persisteva da lungo tempo, egli non riesciva a dimostrare la presenza di canalicoli intracellulari; però le masse biliari raccolte entro la cellula epatica assumono, in alcuni casi, un aspetto cilindrico, tale da far sospettare, dice l'autore, che rappresentino singole parti di un sistema canicolare riempito dalle masse biliari. Con ciò egli, pur non volendo chiaramente pronunciarsi, mostra di credere all'esistenza di questo sistema canicolare nell'interno della cellula epatica.

Un lavoro interessante compiva il Szubinski studiando il fegato di cani cui aveva provocato l'ittero da stasi legando il d. coledoco; in un caso anche il d. toracico. Nei primi egli osservava una rete capillare intracellulare a forma di gomitolo, ripiena di concrezioni biliari, in connessione col sistema dei vasi biliari di cui formerebbe l'origine. Nel cane in cui era stato legato coledoco e toracico, nel cui fegato quindi si aveva una stasi linfatica e biliare, si osservavano, dice l'autore, a volte canalicoli e gomitoli intracellulari che davano la reazione del glicogeno a cui sia mescolata la bile (21); ammette quindi nella cellula epatica un doppio sistema di esportazione: il sistema glicogenico, originato in vicinanza del nucleo, a fini e delicati ramoscelli che serpeggiando attraverso il protoplasma raggiungono i vasi sanguigni; il sistema biliare composto di canalicoli grossolani, che per la stasi si dilatano fino a formare vacuoli, e che si connettono coi vasi biliari intercellulari. Ammessa così nella cellula epatica del cane la stessa disposizione già descritta da Nauwerk nel fegato umano, è logico che egli ne derivi le stesse conclusioni circa la patogenesi dell'ittero. Cioè egli pensa che, malgrado la dilatazione dei capillari biliari e l'attività di riassorbimento delle fine diramazioni linfatiche, la stasi si avanza fin nella cellula epatica, la quale, per la compressione dall'esterno e la pressione all'interno, viene alterata prima nella nutrizione, poi nella funzionalità; quindi alterazione nella composizione della bile, degenerazioni cellulari, ecc., ecc. Per la stessa forza di pressione, la bile accumulata nella cellula viene spinta nell'unico sistema di esportazione rimasto libero e insieme al glicogeno giunge nel sangue.

Oltre il Gerhardt, Arnold (22) pure si oppose a queste interpretazioni dell'aspetto della cellula epatica durante la stasi biliare. Egli nega recisamente l'esistenza di un sistema canalicolare entro la cellula epatica. Quanto ai « vacuoli da secreto » che Nauwerk, Browicz e gli altri interpretano come espansioni dei canalicoli intracellulari e che sembrano circondati da una membrana, sono da Arnold interpretati come dilatazioni terminali dei vasi biliari intercellulari che finiscono in una depressione, in una insenatura talvolta anche anulare della cellula epatica che le circonderebbe senza lasciarsi penetrare.

* * *

Se noi volgiamo la nostra attenzione alla serie delle esperienze più sopra esposte, restiamo colpiti dalla evidente contradizione che esiste fra i diversi autori: fra coloro che affermano che l'assorbimento della bile nell'ittero da stasi avvenga per la via linfatica, e quelli che affermano avvenga per i vasi sanguigni: giacchè tale contraddizione non esiste solo nelle conclusioni derivate dai diversi autori, ma nei dati stessi dei singoli lavori, ed è sopratutto grande e, come vedremo, inesplicabile, per il lavoro di Harley; per gli altri che lo precedettero (Fleischl, Kufferath) la contraddizione è solo apparente.

Nelle osservazioni di Fleischl, e più ancora in quelle di Kufferath, gli animali vissero troppo poco tempo dopo l'operazione per potere affermare che nel sangue non passino materiali biliari: meraviglia anzi, che in sì poco tempo siano passati nella linfa. Si può obiettare che come avevano avuto tempo di passare in questa, potevano bene, i componenti la bile, passare nel sangue: ma è giusto osservare con gli altri autori che la diluizione che subisce la piccola quantità di bile entrando nel sangue, è infinitamente maggiore di quella che ha nella linfa. Osserviamo ancora che la reazione che ci svela gli acidi biliari è, a dire di tutti, così imperfetta, che non sarebbe strano che traccie minime di essi, pure esistenti nel sangue, fossero passate inosservate. Del resto Harley stesso sembra ammettere che la durata troppo breve delle esperienze di Fleischl e di Kufferath non permetta di dare troppo valore alle loro osservazioni. Per questo egli intraprese il suo lavoro, studiandosi di prolungare il maggior tempo possibile la vita degli animali in esperimento. Ora è appunto in questo lavoro che la contraddizione con gli altri autori diviene più stridente. Infatti nei lavori di Queirolo e Benvenuti, in quelli di Wertheimer e Lepage e di altri, troviamo condizioni di esperimento assolutamente identiche: la taglia dei cani, il metodo della narcosi, la tecnica degli atti operativi, le reazioni sulle urine, sono le stesse usate dall'uno e dagli altri. Provocata la stasi biliare e chiuso lo sbocco delle vie linfatiche nel torrente sanguigno, mentre Harley, egli solo, non verifica l'ittero, tutti gli altri, costantemente, accertano nelle urine la presenza dei componenti la bile. Su questa inesplicabile divergenza si fermò la nostra attenzione nello studio della patogenesi dell'ittero, e per quanto ne indagassimo le ragioni, esse ci sono sfuggite completamente. Ma a voler essere critici giusti ed obbiettivi, chi meritava più fede?

Certamente il numero delle osservazioni, degli autori che le avevano fatte, la concordia delle loro conclusioni, ci spingevano a credere che meno facilmente l'errore stesse dalla loro parte; pure, nel lavoro di Harley, benchè unico, non vi è nulla che spieghi l'errore in cui sarebbe caduto. Quindi cercammo di assicurare a noi stessi quella certezza che può venire solo dalla constatazione genuina e personale dei fatti. Pertanto noi ripetemmo le esperienze fatte da Harley, e ripetute dagli altri, di legare contemporaneamente il d. toracico ed il coledoco. In altri cani legammo prima il coledoco e dopo alcuni giorni, consigliati dalle osservazioni di Queirolo e Benvenuti, allacciato il d. toracico, lo tagliammo al disotto dell'allacciatura facendone risultare una fistola che colava all'esterno. In tutto furono operati 12 cani: è inutile riportare la diaria di tutti i singoli casi; riporteremo della prima serie quella di due cani che vissero più a lungo e per la seconda quella di un cane in cui tra le due legature decorse un tempo notevolmente lungo. I risultati furono sempre concordi: in tutti l'impedimento a che il contenuto del d. toracico si versasse nel circolo sanguigno, non ostacolava affatto la produzione dell'ittero.

Esperienza VI. — Cane del peso di kg. 12.

14 gennaio 1902. Si procede con le comuni norme antisettiche previa narcosi morfiocloroformica, alla legatura del coledoco: si fa perciò una incisione delle pareti addominali e del peritoneo a 2-3 centimetri a destra della linea alba; isolato il coledoco si lega con due forti lacci, si fa quindi la sutura del peritoneo, dei muscoli e della cute. Subito dopo si passa a legare il toracico: si fa perciò una incisione sulla linea mediana al di sopra del giugulo, e la si unisce ad angolo con un taglio trasversale verso sinistra a livello della prima costola, col che si delimita un lembo triangolare che sollevato insieme all'aponeurosi, lascia allo scoperto ampiamente la fossa giugulare sinistra; si isola la vena giugulare interna dello stesso lato fino alla sua confluenza colla succlavia, sollevando allora ed isolando cautamente quest'ultima, si giunge a vedere chiaramente al suo sbocco nel sistema venoso, il toracico, che isolato viene legato con un doppio laccio. Dopo la legatura si nota il dotto ben presto rigonfiarsi. Si fa la disinfezione del campo operatorio, si suturano i vari strati e si chiude la ferita. L'atto operatorio ha la durata di circa un'ora. L'animale viene chiuso in una gabbia appositamente costruita affine di poter raccogliere le urine.

15 gennaio. Il cane è in discrete condizioni; non si ha urina.

16 » Al mattino si trovano 200 centimetri cubi di urina gialla torbida, le reazioni di Gmelin e dell'urobilina sono appena accennate. Tracce di albumina.

17 gennaio. Reazioni di Gmelin e dell'urobilina evidenti. Il cane è abbattuto, fecce cretacee. Nei giorni successivi il cane dimagra; l'ittero aumenta.

21 gennaio. Si uccide l'animale per dissanguamento. Aperto il cavo addominale il primo fatto che colpisce è il grande numero dei vasi linfatici del mesenterio e delle pareti del bacino, turgidi, ripieni di un liquido trasparente verdognolo. Vasi linfatici ingranditi, molto ben visibili, accompagnano i dotti biliari all'ilo del fegato e che poi abbandonano per dirigersi verso la linea mediana del corpo. La cistifellea, il coledoco, i dotti epatici, sono dilatati e ripieni di bile fluida colorata intensamente in verde nerastro. Aperto il

torace si trova il dotto toracico dilatato; seguendolo in basso si trova la cisterna del Pecquet anch'essa dilatata per lo stesso liquido trasparente verdognolo. Il dotto è unico, il suo decorso è normale; a un centimetro circa dal suo sbocco nella succlavia si trova legato. Iniettandovi una soluzione di bleu di metilene dalla cisterna, il liquido non passa nè per il punto legato nè per altra via. Si asportano pezzi del fegato e si fissano per l'esame microscopico.

Esperienza VIII. — Cane di 10 kg.

24 gennaio 1902, ore 12. Colle solite norme si lega il coledoco e il toracico. Si pone il cane in gabbia. Nella giornata non orina.

25 gennaio, ore 12. Il cane è in buone condizioni, non si hanno orine.

» » » 15. Nelle urine raccolte reazioni di Gmelin e dell'urobilina nettissime. Il cane è in buono stato.

Nei giorni seguenti l'ittero aumenta, il cane deperisce.

10 febbraio. Si uccide il cane per dissanguamento. Autopsia: dotti biliari e cistifellea turgidi, ripieni di bile verdastra. Fegato leggermente ingrandito, margini arrotondati. Pleura asciutta. I vasi linfatici dell'addome sono poco visibili. Dotto toracico discretamente dilatato, a decorso normale non dà diramazioni. L'estremo superiore di essi si trova allacciato.

Esperienza III. — Cane di peso di 10 kg.

27 gennaio, ore 16. Previa narcosi morfio-cloroformica si procede colle solite norme alla legatura del coledoco; si pone il cane in gabbia.

28 gennaio. Non si ha urina.

» » Al mattino si trova urina giallastra. Reazione di Gmelin e dell'urobilina positiva.

30 gennaio. L'ittero aumenta; fecce cretacee.

Nei giorni successivi l'ittero persiste, poi va decrescendo; il cane deperisce.

22 febbraio. Reazione di Gmelin poco accentuata; tracce di urobilina.

22 febbraio, ore 16. Con le solite norme si procede alla legatura del dotto toracico; esso sbocca come al solito nel punto di confluenza della succlavia colla giugulare, nella parete posteriore; legatolo, si vede inturgidire per la presenza di un liquido verdognolo. Si taglia al disotto del laccio e se ne fa risultare una fistola che cola all'esterno. Una carta bibula, bagnata con liquido che fuoriesce dalla fistola, toccata con acido nitroso nitrico, dà un anello colorato simile a quello che si ha per la reazione di Gmelin sull'urina.

23 febbraio. Pochissima urina; reazione di Gmelin Rosenbach, sul filtro, nettissima.

24 febbraio. L'urina dà per i pigmenti e l'urobilina una reazione più spiccata. La ferita del collo suppura.

Si cruentano i margini e si sutura di nuovo.

Nei giorni seguenti le condizioni locali peggiorano, tutti i tessuti del collo sono infiltrati. Ittero persistente nelle urine.

28 febbraio. Le condizioni locali generali vanno sempre più peggiorando ed il

2 marzo il cane si trova morto. Autopsia. Addome: versamento di bile per rottura del coledoco presso il laccio. Torace: polmonite ipostatica, infiltrazione del mediastino po-

steriore. Ascesso vasto nella fossa giugulare sinistra; aperto all'esterno. Il toracico è unico; il suo sbocco alla succlavia è legato. La vena succlavia, la vena anonima e giugulare sono trombizzate per un lungo tratto. L'urina della vescica contiene materiali biliari.

* * *

Come si vede, queste tre diarie, che son l'esponente di tutte le esperienze da noi eseguite, concordano uniformemente con i risultati di Queirolo e Benvenuti e degli altri, e sono perciò in perfetta contradizione con quelle di Harley. L'ittero comparve nelle urine emesse dopo le 24 ore, cioè in un tempo uguale a quello che occorreva perchè si manifestasse quando il solo coledoco era stato legato. Questa osservazione già fatta da altri e presentata da Queirolo come *experimentum crucis*, fu da noi esattamente controllata e confermata; però abbiamo osservato che il passaggio dei componenti la bile nell'urina, per occlusione del coledoco, deve avvenire molto prima delle 24 ore; difatti in un cane morto 12 ore dopo la legatura del coledoco per entrata d'aria nelle vene mentre si praticava l'allacciatura del d. toracico, noi riscontrammo la vescica urinaria enormemente distesa e ripiena di urina che dava nettamente le reazioni di Gmelin. Si vede adunque che come conseguenza dell'atto operativo, e più precisamente della narcosi cloroformica, accade una paresi del detrusore, il che spiega perchè non si raccolga urina nelle prime ore dopo l'operazione. Perciò meriterebbe ripetere più largamente le esperienze cercando con un catetere a permanenza, di raccogliere l'urina mano mano che cola dagli ureteri, e misurare così esattamente se esiste realmente una differenza di tempo nella comparsa degli elementi biliari nell'urina nei cani in cui è legato il solo coledoco e in quelli in cui sono legati contemporaneamente coledoco e toracico. Non abbiamo mancato di ricercare altresì in tutti i cani da noi operati se esistevano vie linfatiche per le quali fosse possibile alla bile riassorbita giungere con la linfa nel sangue nonostante la legatura del toracico. In 12 cani non abbiamo trovato vie anormali o neoformate che dal dotto toracico conducessero al sangue; solo in un caso (esperienza XIII che qui sotto riportiamo), in cui abbiamo legato il toracico qualche giorno prima del d. coledoco, si è trovato alla autopsia un reperto che ricorda in parte quello descritto da Harley e riprodotto in una sua figura. Il cane, come si può ben supporre, ebbe ittero tutto il tempo che visse dopo l'operazione.

Esperienza XIII. — Cane di kg. 15.

18 marzo 1902. Colle solite norme si allaccia il dotto toracico; nei giorni seguenti il cane è in buone condizioni.

4 aprile. Si procede alla legatura del coledoco.

6 » Al mattino si trova urina per la prima volta dall'operazione; reazione di Gmelin nettissima.

7 aprile. Idem, idem.

8-9 » Reazioni di Gmelin e Rosenbach meno nette.

10 » L'urina non contiene che minime quantità di pigmenti biliari.

Si uccide il cane per dissanguamento.

Autopsia. — All'apertura dell'addome si trova il cavo peritonale asciutto: il fegato non pare ingrossato. La cistifellea è turgida, i d. biliari ed il coledoco molto dilatati e tesi, ripieni di bile densa e intensamente colorata. Torace: cavità ed organi di aspetto normale; il dotto toracico non apparisce dilatato, ha un colorito leggermente verdastro. Si punge presso la cisterna e si lascia uscire un po' di linfa, si inietta poi una soluzione di bleu di metilene. La soluzione passa liberamente da far sospettare subito che esista uno sbocco libero. Si segue il d. toracico che scorre dapprima a lato dell'esofago senza dare alcuna diramazione. Al livello della prima costola, quasi sulla linea mediana si nota una intumescenza grossa come un pisello colorata in bleu; seguendo ancora il toracico si vede che sorpassata di circa un centimetro la prima costola, si divide in due sottili ramoscelli: il sinistro di questi si dirige in fuori e termina in un nodo di dura cicatrice che avvolge anche la giugulare e la succlavia che sono per un discreto tratto trombizzate. Nella cicatrice si ritrovano i due lacci passati nell'atto operatorio. Il ramoscello destro si dirige in dentro e in basso e finisce nell'intumescenza notata che si trova essere una specie di piccola cisti addossata ad una ghiandola linfatica. Dall'estremità inferiore di questa cisti si parte un altro ramo del diametro dell'afferente, che si dirige in basso per due centimetri, poi bruscamente, ad angolo acutissimo, si ripiega dirigendosi verticalmente in alto fino al livello della prima costola; da qui piegandosi ad ansa si dirige a destra ed all'esterno, e un po' più in alto va a sboccare nel tronco linfatico cervicale destro che è appariscentissimo per essere molto dilatato. Dall'ansa descritta partono finissimi ramoscelli che si perdono nel connettivo che circonda la ghiandola suddescritta, impossibili a prepararsi, ma che sembra vadano a finire in uno dei due rami del d. toracico. Questi rami anastomotici sono ripieni della soluzione bleu; questa si ritrova anche nel tronco venoso brachiocefalico destro.

A noi sembra che anche per le altre anomalie descritte dai vari autori, e che si fanno consistere in vie che sbocchino nella vena cava, si possa trattare invece di anomalie simili a quelle da noi trovate, e che una preparazione insufficiente abbia permesso il facile errore. Scorrendo nella letteratura più sopra esposta troviamo che sono stati trovati da Harley tre casi (su 20 cani) di comunicazione anomala; tre ne ha trovati Wertheimer (su 26 cani), e uno ne abbiamo trovato noi, come abbiamo detto, su 14 cani. In tutto sette casi di anomalie su 60 cani cioè l'11. 63 per cento.

*
**

Dei cani da noi operati non abbiamo mai mancato di prendere pezzi del fegato per le opportune ricerche microscopiche. Alcuni vennero induriti e fissati in alcool o in liquido di Zenker e colorati coll'ematossilina e con emallume ed eosina. Altri furono fissati in liquido di Flemming e colorati colla saffranina: finalmente furono fatte anche delle sezioni col microtomo a congelazione e colorate coll'ematossilina. Nei preparati colorati coll'ematossilina troviamo che gli spazi intertrabecolari dei lobuli epatici sono notevolmente aumentati di ampiezza; tutti i rami della porta sono dilatati, specie i capillari

intralobulari; i d. biliari interlobulari si presentano d'aspetto pressochè normale, anche per la loro ampiezza; offrono però alterazioni dell'epitelio che da cilindrico diventa in molti cubico, e a volte piatto, tanto da riuscire difficile in alcuni punti il distinguerli dai vasi sanguigni. Nei vasi interlobulari si nota una particolarità degna di essere rilevata: si ha l'impressione come se perifericamente alle tuniche vasali sia disposto come un manicotto che riveste qualche volta completamente il vaso, e qualche volta solo parzialmente, costituito da elementi linfoidi. Negli spazi interlobulari il connettivo fibrillare, che non è aumentato, si presenta come dissociato probabilmente per edema.

Parecchi dei lobuli epatici presentano un assottigliamento delle trabecole cellulari dovuto all'enorme dilatazione dei capillari intralobulari già notato. In alcuni punti in mezzo al parenchima epatico, per lo più nelle parti periferiche dei lobuli, si notano accumuli di elementi linfoidi a forma più o meno rotondeggiante, i quali alterano la regolare disposizione trabecolare delle cellule epatiche. Questi accumuli di elementi linfoidi presentano un fine reticolo nel quale sono disposti gli elementi stessi, presentando un aspetto simile a quello dei noduli dei fegati leucemici, come si vede nelle figure di Ziegler. Tra gli elementi linfoidi si vedono anche delle cellule epatiche alterate (si ha l'impressione che questi elementi linfoidi siano straripati nel parenchima epatico dai linfatici del lobulo). In alcuni lobuli si nota una infiltrazione emorragica, specialmente nella parte centrale, che risulta trasformata come in uno spazio lacunare ripieno di globuli rossi, nel quale spiccano a guisa di isolotti cellule epatiche isolate o aggruppate. Le cellule in corrispondenza di queste sezioni sono deformate, rimpiccolite, e presentano il protoplasma finamente granuloso o uniforme, infiltrato in molti punti di granuli di pigmento biliare. Dove i capillari sanguigni sono notevolmente dilatati si nota una infiltrazione di granuli di pigmenti biliari negli endoteli vasali; questi granuli hanno dimensioni varie, di un colorito verdastro bruno, ed alle volte sono aggregati a costituire delle masse rotondeggianti, alle volte isolati nel protoplasma dell'endotelio rigonfio. Nelle cellule epatiche si nota solo eccezionalmente una infiltrazione di pigmenti biliari; nei preparati colorati colla saffranina non siamo riusciti in alcun modo a dimostrare un reticolo intracellulare quale è descritto da Nauwerk, abbiamo veduto solo un protoplasma pressochè uniforme, poco tingibile. In molte cellule si vedono fenomeni evidenti di cariolisi; non sono più precisabili i contorni del nucleo, la cromatina cellulare è disciolta in piccoli granuli che assumono un'intensa colorazione rossa e si trova sparsa nel protoplasma della cellula. Anche col metodo di Browicz (congelazione, ematossilina) non si riesce a mettere in evidenza un reticolo intracellulare. Si rendono però ben visibili degli spazi canalicolari pieni di una sostanza gialla alla periferia della cellula, dai quali però non parte alcuna diramazione nell'interno della cellula stessa.

Uno dei punti più importanti di questo reperto microscopico è, a nostro avviso, la presenza di granuli di pigmento biliare negli endoteli dei vasi sanguigni; questo reperto

coincide ccn quello di Gerhardt, il quale, come dicemmo, trovò granuli in cellule endoteliali che indubbiamente, come egli si esprime, appartenevano ai vasi sanguigni. Neppure nel caso nostro il dubbio è possibile.

Tutto ciò rappresenta la prova anatomica del passaggio dei pigmenti biliari nei vasi sanguigni.

Un altro punto importante è la presenza di quelli accumuli di cellule linfoidi descritti nell'interno dei lobuli epatici, alla periferia di essi. Se essi rappresentano, come è più che probabile, una ectasia o il risultato della rottura di vasi linfatici prodotta per la stasi conseguente alla chiusura del d. toracico, rappresentano altresì una prova di più che i vasi linfatici penetrano nell'interno del lobulo epatico. Un altro fatto che colpisce è una notevole stasi sanguigna; probabilmente essa si deve al fatto che per l'edema che segue nel fegato alla stasi linfatica, si ha un ostacolo nella circolazione capillare sanguigna.

*
* *

Giunti così al termine dell'esposizione del nostro lavoro e di quelli degli autori che ci precedettero, cerchiamo se se ne può trarre una conclusione. Circa il lavoro di Harley, non occorre molto per persuadersi dell'erroneità delle sue conclusioni; non già che siamo d'accordo col Dastre, il quale giudica che l'Harley oltrepassi nelle conclusioni il significato delle sue esperienze, giacchè in quanto a ciò a noi sembra perfettamente logico; egli vede che nella maggioranza dei cani da lui operati l'ittero non avviene, e in tre delle esperienze contrarie alla sua tesi, nota un'anomalia del toracico Ora ci sembra che gli sia lecito il supporre che anche negli altri casi contrari esistessero anomalie non apprezzabili all'autopsia e che gli spiegassero il comparire dell'ittero. Ma diciamo che le conclusioni sue sono errate, poichè abbiamo veduto che i suoi dati di osservazione non rispondono, e ce ne sfugge il perchè, alla realtà delle cose. Quando siasi praticata la chiusura del d. coledoco, sia chiuso o no il d. toracico, l'ittero avviene sempre.

Gli altri lavori tendono ad avvicinarsi all'opinione opposta, che cioè l'assorbimento della bile sia principalmente operato dai vasi sanguigni. Le varie esperienze di Wertheimer e Lepage, sono alquanto contradittorie tra loro: sembrerebbe che tanto il solfoindigolato di soda, quanto, e più, la bile di bue o di montone, siano assorbite principalmente dai vasi sanguigni. La bilirubina invece si dimostra prima nella linfa che nell'urina, il che dimostrerebbe che in questo caso i linfatici assorbono prima dei sanguigni, o per lo meno ciò dimostra, secondo gli autori, che la bile passa contemporaneamente nei due ordini di vasi.

Ora noi notiamo, che la bilirubina non rappresenta nel fegato dei cani un materiale eterogeneo, poichè essa è uno dei componenti normali della bile dei cani, e come tale doveva essere assorbito collo stesso meccanismo della bile normale. Rappresentando invece tanto il solfoindigolato di soda, quanto la bile di bue o di montone, sostanze eterogenee

per il fegato, si può supporre che spieghino un'azione tossica sull'endotelio vasale, per cui ne sia facilitato l'ingresso nel torrente sanguigno.

Tobias (23) ha dimostrato che anche altre sostanze eterogenee, il ferro cianuro di sodio, la stricnina, l'atropina, introdotte nelle vie biliari, vengono assorbite dai vasi sanguigni.

Probabilmente anche nei casi di ittero da stasi una tale azione tossica sugli endoteli vasali potrebbe essere esercitata dagli acidi biliari contenuti nella bile stagnante. Se così stessero le cose, poichè le esperienze non escludono affatto che i linfatici assorbano, si spiegherebbe perchè in esse l'entrata di quelle sostanze avvenga prima nei vasi sanguigni.

Il Gerhardt, d'altra parte, vorrebbe dimostrare che i vasi sanguigni assorbono solo quando il dòtto toracico è chiuso. A provare l'erroneità di questa idea bastano le esperienze di Queirolo e le nostre, le quali provano come l'ittero avvenga egualmente quando, facendo la fistola del dótto toracico invece della semplice allacciatura, non si ostacola in alcun modo l'assorbimento da parte dei linfatici. Si potrebbe obiettare che anche facendo la fistola del toracico si ha sempre, nel sistema linfatico, una pressione maggiore che nelle condizioni normali quando cioè la linfa che sbocca nella vena succlavia è soggetta, come si sa, ad una pressione negativa. Del resto, riferendoci sempre alle esperienze di Gerhardt, non bisogna dimenticare che quando si pratica una iniezione endovenosa di estratto di sanguisughe o di un altro linfagogo, la linfa che si ottiene dalla fistola del toracico in quantità anche quadrupla, proviene, secondo Starling, in gran parte dal fegato; non è strano perciò, che essa trascini seco le piccole quantità di bile che ristagnano nelle prime 14 ore, come nelle esperienze di Gerhardt, senza dar campo ai sanguigni di assorbirne. Rimane poi sempre l'osservazione già fatta in principio, che nei casi d'ittero di breve durata la scarsa quantità di pigmenti, passata nel sangue, è difficilmente dimostrabile perchè troppo diluita. Che nel fegato i linfatici compiano l'assorbimento, lo si dimostra all'autopsia con la colorazione verde del contenuto dei detti vasi. Ora, sostenere che la linfa del dótto toracico sia verde, come dice Queirolo, perchè ha assorbito i pigmenti depositati dal sangue nei tessuti, rappresenta una osservazione giusta, ma noi abbiamo dimostrato che sono colorati anche i vasi linfatici che fuoriescono dall'ilo del fegato, che rappresentano la somma dei vasi linfatici che assorbono in quest'organo.

Le ricerche microscopiche di questi ultimi tempi, di cui abbiamo tenuta parola più sopra, e la presenza di un doppio reticolo intracellulare ammesso da alcuni, farebbero ammettere una patogenesi dell'ittero molto semplice e in cui i vasi linfatici non prenderebbero alcuna parte. Ora noi non neghiamo assolutamente, e sol perchè da noi non veduto, l'esistenza di questo reticolo intracellulare, anzi ci ripromettiamo di tornare su questo argomento più diffusamente in un altro lavoro. Però, anche con questa patogenesi che sarebbe sì semplice, gli autori non escludono l'assorbimento da parte dei vasi linfatici, e dicono che una parte della bile stagnante, per lo meno quella che già si è versata e che ristagna nei vasi biliari, sia riassorbita dai linfatici. Del resto non vediamo ragione perchè

nel fegato, ove i linfatici sono così sviluppati, ove arrivano col vaso sanguigno fino a contatto della cellula epatica, non debbano compiere la loro funzione di assorbimento come la compiono negli altri tessuti. E come in questi, essi la compiono in unione ai vasi sanguigni, soccorrendosi a vicenda e assumendo l'uno o l'altro sistema da solo tutta la funzione, quando l'altra, per una ragione qualsiasi, venga a mancare.

Concludiamo, dunque, che nell'ittero da stasi l'assorbimento della bile stagnante nel fegato avviene ugualmente per i vasi linfatici e per i vasi sanguigni.

*
* *

Rimarrebbe ora a stabilire il luogo ove accade un tale assorbimento. Ricordiamo brevemente che esistono su ciò varie ipotesi: la prima dell'Heidenhain il quale sostiene che l'assorbimento dei materiali biliari avvenga negli spazi interlobulari, mentre la bile continua a segregarsi nell' interno del lobulo. La seconda di von Frey il quale sostiene invece che l'assorbimento avvenga entro il lobulo epatico per il passaggio della bile dai vasi biliari intercellulari nei vasi linfatici, o per la diffusione della bile nel sistema linfatico in seguito alla rottura dei vasi biliari. Finalmente, secondo l'opinione più recente emessa come ipotesi dal Minkowski, e appoggiata dalle osservazioni microscopiche di Nauwerk e dagli altri, si ammette che per un'alterata funzionalità della cellula epatica, la bile ritenuta entro la cellula passi dai canalicoli biliari intracellulari ai canalicoli intracellulari che trasportano il glicogeno e l'urea al sangue.

Ora a noi pare che queste diverse teorie si possano conciliare, se si pensa che i vari autori hanno studiato itteri di etiologia diversa e di diversa durata: e se si suppone che il riassorbimento avvenga in sedi diverse secondo la genesi e la natura dell'ittero in questione, e nel caso dell'ittero da occlusione secondo l'altezza dell'ostacolo al deflusso della bile.

Nei casi in cui esiste un ostacolo delle grandi vie biliari noi troviamo dilatati i grandi vasi biliari ed i vasi interlobulari, ma, in specie se la stasi non dura da molto tempo, niente affatto dilatati i capillari biliari pericellulari tanto che nei comuni preparati non sono sempre riconoscibili: quindi la stasi non risale che molto tardivamente fino al luogo di secrezione; forse perchè man mano che la bile secreta si raccoglie nei vasi interlobulari e nei più grandi, viene riassorbita e trasportata in circolo.

La cosa è diversa nei casi d'ittero policolico: il deflusso della bile nell'intestino non è impedito, tanto che le feci appaiono colorate, la secrezione di essa continua se pur non è aumentata: tuttavia si verifica un intenso ittero. All'esame microscopico troviamo i capillari biliari pericellulari ripieni di bile la cui densità è d'ostacolo al suo libero deflusso. Perciò è verosimile ritenere che nel lobulo epatico dove esiste la stasi avvenga l'assorbimento della bile che provoca l'ittero (*).

Finalmente in altre forme d'ittero (ad es. in alcuni casi di morbo di Veil) non esiste

(*) Noi non esaminiamo qui affatto la probabilità di un ittero ematogeno, idea ormai abbandonata.

stasi biliari riconoscibile all'esame microscopico, neppure nei capillari intralobulari: pure mentre si verifica l'ittero non si ha secrezione di bile nell'intestino e le feci appaiono scolorate: bisogna adunque supporre che in questi casi si tratti di una alterata funzionalità della cellula epatica per cui essa invece di indirizzare la bile nel sistema biliare la immetta nel sistema glicogenico e perciò nel sangue.

BIBLIOGRAFIA.

1. L. Luciani. *Fisiologia dell'uomo*. Milano, 1901. — A. Lustig. *Patologia generale*. Milano, 1902.
2. Sanders. (Citato da Luciani).
3. Tiedemann e Gmelin. *Die Verdauung nach Versuchen*. 1827, t. II, pag. 40.
4. Frerichs. *Traité pratique des maladies du foie*. Paris, 1862.
5. Fleischl. *Von der Lymphe u. den Lymphgefässen der Leber*. Berichte der K. Gesellschaft der Wissenschaften. Leipzig, 1874.
6. Kunkel. *Idem*. Idem. Leipzig, 1875.
7. Kufferath. Archiv Anatomie u. Physiol. 1880.
8. W. Harley. Idem. 1893.
9. V. Frey. Verhandlung d. Congres. f. innere Mediz., 1892.
10. D. Gerhardt. *Z. Pathogen. d. Ikterus*. Verhandlung. d. Congr. f. inn. Med. 1897.
11. Wertheimer et Lepage. *Sur les voies d'absorption des pigments dans le foie*. Archiv. de physiol. norm. et pathol. 2, 1897.
12. Lepine et Aubert. Comptes rendus à la Société de Biologie.
13. Wertheimer et Lepage. *Sur la resorption et l'élimination de la bilirubine*. Arch. d. Phys. norm. et path. 2, 1898.
14. Queirolo e Benvenuti. *Sulla patogenesi dell'itterizia*. Il Policlinico, 1900.
15. Wertheimer et Lepage. *Sur les effets de la ligature simultanée du canal cholédoque et du canal thoracique*. Journal de Phys. et de Pathol. Génér. Mars 1899.
16. Heidenhain. Hermann's Handbuch der Physiol.
17. Nauwerk. Münchener med. Wochenschr. 2, 1897.
18. I. F. and E. Fraser. *Prelim. note of inter and intracell. passages in the liver of the frog*. The Journal of Anat. and Physiol. 29, 1895.
19. Minkowski. Archiv f. experim. Path. u. Pharmac. Bd. 21.
20. Browicz. Virchow's Archiv. Bd. 168.
21. Szubinski. Ziegler's Beiträge. Bd. XXVI.
22. Arnold. Virchow's Archiv. Bd. 166.
23. Tobias. Cit. da Queirolo.

IV.

Istituto di Anatomia Umana della R. Università di Parma
(Professor L. TENCHINI)

Un caso di tubercolosi del miocardio

Contributo alla casistica delle lesioni tubercolari del cuore

per i dottori A. BALESTRA e M. CHÉRIÉ LIGNIÈRE, settori.

Durante il corrente anno scolastico, fra le autopsie da noi eseguite, una volta ci fu dato di riscontrare un caso di tubercolosi del miocardio, che crediamo opportuno di riferire, allo scopo di portare un non inutile, per quanto modesto, contributo alla casistica abbastanza scarsa di tale localizzazione del processo tubercolare.

Il cadavere che fu oggetto della nostra osservazione, è quello di M. C., di anni 24, segantino, di Viadana, proveniente dalla Casa penale di Parma, ove scontava la pena di anni 10 di reclusione per reato d'omicidio.

L'autopsia venne da noi eseguita nell'Istituto di Medicina Legale di questa regia Università, il 14 maggio u. s., alla presenza dei professori Cugini, direttore dell'Istituto stesso, e Sabbatani.

Riportiamo dal registro delle autopsie il reperto anatomo-patologico:

Autopsia n. 361. - Cadavere anasarcatico, appartenente ad individuo ben conformato; ovunque è scomparsa la rigidità cadaverica; macchie livide da ipostasi nelle parti più declivi; macchie azzurre da putrefazione all'addome ed agli spazi intercostali. Non vi sono segni particolari.

Incise le pareti addominali, si nota che la disposizione dei visceri è normale. Esiste nel cavo una certa quantità di liquido citrino limpido, del p. s. di 1007, che presenta i caratteri di un trasudato. Il peritoneo è normale; il centro frenico del diaframma giunge al V spazio intercostale.

Laringe e trachea un po' congeste, esofago normale.

Aperti gli spazi intercostali, si notano a sinistra tenacissime aderenze tra i due foglietti pleurici; a destra, invece, esce una certa quantità (circa gm. 1000) di liquido siero-fibrinoso, il quale presenta un p. s. maggiore (1020) di quello che dicemmo esistere nel cavo addominale. L'asportazione della parete sternale se è facile a destra, a sinistra non è possibile che scollando con grande difficoltà il foglietto parietale della pleura dalla parete toracica.

Tolta la parete anteriore, non è possibile distinguere i limiti fra cuore e polmone sinistro, giacchè questi due organi sono avvolti da un densissimo strato connettivo, che li nasconde completamente.

Il polmone di destra, di forma normale e di volume alquanto aumentato, presenta alla sua superficie leggeri essudati plastici, facilmente distaccabili. Immediatamente sotto il foglietto sieroso, si notano numerosissimi tubercoli miliari. Inciso l'organo, che è edematoso ed aerato, anche il parenchima ci appare gremito in modo uniforme di tubercoli miliari, nessuno dei quali giunge allo stato di fusione. Dai bronchi esce discreta quantità di muco-pus. Vasi normali. Il polmone di sinistra ha perduto la sua forma in causa delle tenacissime aderenze connettivali, di cui già si è detto; la pleura viscerale, saldata alla parietale, presenta una spessezza di più di un centimetro. Inciso, dimostra le medesime note di quello di destra; anche da questo lato dai bronchi esce muco-pus ed i vasi sono normali.

Un ganglio, della grossezza di un uovo di colombo, completamente caseoso, trovasi alla base del cuore, a destra della porzione iniziale dell'aorta.

Sezionato il pericardio, si nota che questo ha una spessezza di mm. 19; la cavità pericardica è del tutto scomparsa (sinfisi pericardica). Nella sua compagine si trovano numerosi centri caseosi, che, dalla grossezza di un pisello, giungono a quella di una nocciuola.

Isolato il cuore dalle sue aderenze, mediante una dissezione difficile ed accurata, impressiona subito il volume eccezionale dell'organo, in quanto misura cm. 16 nel diametro verticale, cm. 12.5 nel trasversale e cm. 35 in circonferenza.

La sua consistenza, normale in corrispondenza del ventricolo sinistro, è diminuita nel ventricolo destro: attorno ai vasi è accumulata discreta quantità di adipe.

Pesato, dopo aver asportati i vasi al loro punto d'origine, dà l'enorme cifra di gm. 785 Le valvole aortiche, polmonari e bicuspide sono sufficienti; la tricuspide invece presenta insufficienza relativa.

Le pareti del ventricolo destro hanno una spessezza di mm. 7-8, quelle del sinistro di mm. 17 circa. Il colorito del miocardio è piuttosto pallido, specie nel ventricolo destro. Incidendo in vari sensi, si notano nella sua compagine, tanto in corrispondenza dei ventricoli come delle orecchiette, ed a destra in maggior

numero, dei nodi di sostanza caseosa, dei quali alcuni subito sotto al pericardio' altri nella spessezza della parete, e due sporgenti al disotto dell'endocardio, che tappezza il ventricolo destro. Uno di questi è ulcerato e si apre liberamente nella cavità. I centri caseosi sono così numerosi da essere impossibile il contarli, e di dimensioni variabili da quella di un grano di canapa a quella di un comune fagiuolo. Non si osservano tubercoli crudi. Grossi vasi normali.

Passando ai visceri contenuti nella cavità addominale, la milza, color feccia di vino, è alquanto aumentata di volume, molle e spappolabile; non presenta tubercoli; la sua capsula è ispessita. Pesa gr. 240.

L'intestino tenue si mostra un po' congesto nella sua porzione terminale, in esso non si notano tubercoli; e tanto meno ulcerazioni. La papilla è pervia. Il crasso è normale,

Ventricolo, pancreas, mesentere normali. Non vi sono gangli meseraici infiltrati.

Il fegato, aumentato di volume, d'aspetto noce moscata, pesa gr. 1600. Vescichetta biliare distesa da bile, normale.

Il rene destro, normale per forma e volume, con capsula facilmente staccabile, pesa gr. 205; il parenchima è un po' congesto, specie nella sua sostanza corticale.

Il rene sinistro è invece alquanto aumentato di volume e pesa gr. 220, la capsula è facilmente distaccabile; nel parenchima, e, più precisamente, nella zona corticale, esiste un centro caseoso unico, della grossezza di una nocciola.

Calici, bacinetti ed ureteri normali d'ambo i lati; mucosa vescicale un po' congesta.

Organi genitali normali.

Aperta la cavità cranica, la dura madre ci si presenta meno trasparente dell'ordinario; il seno longitudinale superiore contiene un grumo fibrinoso e scarso sangue liquido; i grossi vasi della pia sono molto turgidi; il liquido cefalo-rachidiano è in quantità normale; leggeri fatti di stasi si notano nella tela e plessi coroidei e nella sostanza cerebrale, che presenta buona consistenza. Non si riscontrano tubercoli nè altre alterazioni.

In base all'autopsia, noi abbiamo formulato la diagnosi anatomica di tubercolosi diffusa con centri caseosi del cuore. Per quanto però i caratteri macroscopici della lesione fossero abbastanza manifesti, pure, a togliere ogni dubbio, abbiamo praticato l'esame microscopico e batteriologico, mediante il quale ci siamo potuti accertare della presenza, nelle nostre sezioni, degli elementi propri del tubercolo (cellule giganti, epitelioidi, linfoidi) e dei bacilli di Koch.

* * *

È ammesso da tutti i patologi che assai raramente la tubercolosi si localizza nel miocardio; ed infatti in una scala delle disposizioni dei singoli organi ad ammalare di questa forma morbosa, il muscolo cardiaco, secondo Laennec (1) non occuperebbe che il tredicesimo posto, e, secondo il Böllinger (2), solo il quattordicesimo ed ultimo. I casi descritti vennero, nel 1898, raccolti dal Füchs (3) in numero di 53, e, benchè ad essi alcuni altri ne abbia aggiunti recentemente il De-Vecchi (4), pure il loro numero è tuttora molto scarso, tanto più se si pensa alla frequenza delle lesioni tubercolari in genere.

---

(1) LAENNEC. *Traité de l'auscultation médicale*, 1826.
(2) BÖLLINGER. In « Trattato italiano di patologia e terapia medica », diretto dal MARAGLIANO.
(3) FUCHS. *De la tuberculose du myocarde.* Thèse de Paris, 1898.
(4) DE-VECCHI. *Su di alcune rare localizzazioni del processo tubercolare.* La Clinica Medica Italiana, 1902.

La tubercolosi del miocardio fu riscontrata con ugual frequenza in ambo i sessi, come pure in tutte le età; però è opinione concorde degli autori che i giovani soggetti ne siano colpiti più frequentemente.

Le forme anatomo-patologiche, sotto cui può presentarsi, possono, come quelle del polmone, ridursi alle seguenti: tubercoli miliari, masse caseose, tubercolosi diffusa, e, per alcuni, anche miocardite fibrosa; e possono risiedere tanto nei ventricoli, quanto negli atrii. Qual è di queste forme la più frequente? Su questo punto non v'è accordo fra i diversi osservatori. Il Biet (1), il Potain ed il Rendu (2), come anche lo stesso Virchow (3), per il quale le grosse masse caseose erano il più spesso di natura sifilitica, ammettono come più frequente la forma miliare; invece, secondo il Labbé (4), il Barié (5), il Fuchs ed altri, sarebbe più frequente la presenza di masse caseose. Il nostro caso evidentemente appartiene a quest'ultima forma.

Secondo il Fuchs, l'ulcerazione dei nodi tubercolari non sarebbe mai stata notata, tranne in un caso appartenente al Murchison (6); noi però, come risulta dall'autopsia, abbiamo trovato che nel ventricolo destro del nostro soggetto, uno dei due nodi era ulcerato e si apriva liberamente nella cavità del ventricolo stesso.

La tubercolosi del miocardio pare sia sempre secondaria.

Il Demme (7), è vero, riporta un caso di un fanciullo dove non potè essere trovata nessun'altra lesione tubercolare, all'infuori che nel miocardio; ma sull'esattezza delle ricerche si elevarono dei dubbi, specialmente dal Labbé. Nel nostro caso riteniamo che la lesione sia partita da quel grosso ganglio peribronchiale caseoso, che dicemmo esistere a destra della porzione iniziale dell'aorta, seguendo, in senso retrogrado, il decorso delle vie linfatiche fino al pericardio ed alle pleure, ove avrebbe avuto luogo un processo di pleuro-pericardite specifica, e nel miocardio. Da quest'ultimo per propagazione di processo, si sarebbe diffusa fino all'endocardio, che in un punto trovasi ulcerato. Si capisce allora come, essendo avvenuto il versamento del materiale caseoso nella cavità del ventricolo destro, il microrganismo di Koch sia stato per la via sanguigna trasportato nel parenchima polmonare, dando luogo in quest'organo ad una forma di granulia.

Fra le cause che possono determinare la localizzazione del processo tubercolare nel miocardio, da alcuni [Valentin (8), Semprun (9), Stoicesco e Babés (10)], è attribuita una grande importanza ai traumi, i quali, come in tutte le altre parti dell'organismo, determinerebbero qui un *locus minoris resistentiae*, e quindi pre-

(1) Biet. *Tuberculose du myocarde.* Prov. méd., Lyon, 1893.
(2) Potain et Rendu. Artic. *Coeur* du Dict. Encycl. des Sc. méd.
(3) Vedi Fuchs, loco citato.
(4) Labbé. *Tuberculose du myocarde.* Revue des maladies de l'enfance, 1896.
(5) Barié *La tuberculose du coeur.* Sem. méd., Paris, 1896.
(6) Murchison. Trans. of the path. Soc. of London, 1865.
(7) Demme. *Ein Fall von primaren Tuberkulose des Herzmuskels.* Wien. med. Blätter, 1887.
(8) Valentin. *Contribution à l'étude de la tuberculose myocardique* — Thèse, Paris, 1894.
(9) Semprun, da Fuchs, loco citato.
(10) Stoicesco e Babés. *Myocardite aigüe greffée sur une myocardite localisée tuberculeuse.* — Progrès médical, Paris, 1895.

parerebbero un terreno favorevole all'attecchimento del germe specifico. Intorno a ciò noi, senza entrare in merito, facciamo notare che l'individuo, oggetto della nostra osservazione, esercitava durante la vita il mestiere di segantino, mestiere, che, come è volgarmente noto, per l'appoggio continuo dell'arco della sega contro la parete sternale, e per gli urti che su questa vengono prodotti, espone colui che l'esercita a ripetuti e non indifferenti traumi.

***

Gli autori sono d'accordo nell'ammettere che la tubercolosi del miocardio, più che nel dominio della clinica, debba rientrare in quello dell'anatomia patologica. Infatti, la massima parte dei casi noti di tale lesione non offersero in vita sintomi propri e furono constatati soltanto all'autopsia. La diagnosi in vita si può quindi ritenere come impossibile, e perciò non è da meravigliarsi se i trattatisti di patologia medica l'escludono dal campo clinico delle malattie interne.

Anche noi ci siamo dati cura di richiedere alla Direzione sanitaria di questa Casa penale la storia clinica del M. C., e le notizie, che ci furono gentilmente fornite, sono le seguenti, che riportiamo testualmente:

M. C. ha consumato 39 giorni d'infermeria, essendo entrato il 4 aprile ed uscito il giorno 12 maggio (giorno della morte). Fu ammesso per sintomi di laringo-tracheite, apiretico.

Esame della cavità orale negativo, tranne leggiera iperemia.

L'esame del cuore dà per risultato rumore al primo tempo ed aritmia intercorrente. Quello dei polmoni ottusità posteriore superiore destra, respiro molto aspro, quasi soffiante, rantoli catarrali sparsi in tutto l'ambito del torace, precipuamente alle basi.

Poco tempo dopo l'entrata in infermeria, per dieci giorni circa, febbre vespertina attorno ai 40°, che rimetteva al mattino ai 38 1/2° circa; quindi edema diffuso, più marcato all'estremità inferiori ed alle mani, con porpora emorragica.

Gli ultimi giorni aggravamento dei sintomi polmonari per edema da insufficienza cardiaca.

Intelligenza sino all'ultimo lucidissima.

Urine scarsissime, dense, albuminose.

Tanto si rileva dai registri di questa infermeria, modelli 95-102.

Come si vede, anche nel nostro caso non vi fu manifestazione alcuna caratteristica di lesione tubercolare del miocardio; ma soltanto, oltre ai fenomeni di una malattia acuta, quelli di un vizio valvolare, con la quale diagnosi infatti veniva inviato per la necroscopia.

Parma, 9 luglio 1903.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno X. Roma, novembre 1903 Vol. X-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Guido Baccelli

Sulla diagnosi differenziale fra essudati e transudati

Ricerche cliniche del Prof. AGENORE ZERI
incaricato di Semeiotica medica.

(*Continuazione e fine; v. fascicolo precedente*).

Osservazione XXVIII. (*Essudato addominale da peritonite tubercolare*). — B... F.... di anni 18, da Roma, donna di casa. Il 14 gennaio 1903 fu operata di laparotomia per *peritonite tubercolare*. Ben presto però tornarono a ripresentarsi le sofferenze; dolori, diarrea, febbre e tornò a riprodursi il liquido nell'addome. Si estraggono di questo liquido pochi cmc. di colorito giallo citrino leggermente torbido, di reazione alcalina e del peso specifico di 1019. Il liquido lasciato a sè forma un abbondante coagulo. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. = gm. 0. 995; albumina per pesata per 100 = 4. 970; N dell'albumina = gm. 0. 810.

La citodiagnosi dà: abbondantissimi emazie e linfociti; discreto numero di cellule endoteliali, alcune isolate, altre riunite a placche. La lipasi in due prove di 2 cmc. di liquido ciascuna è presente nelle proporzioni di cmc. 0. 8 di soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

Osservazione XXIX. (*Transudato pleurico da cirrosi epatica atrofica*). — C... E..., di anni 55, da Palestrina, donna di casa. Fece ricorso all'ospedale perchè da qualche tempo sofferente per anoressia, debolezza generale, senso di peso all'epigastrio diffusosi ben presto a tutto l'addome e tumefazione del ventre. All'esame obbiettivo si constata la presenza di un versamento pleurico bilaterale prevalente a destra e di liquido ascitico. Sulla parete addominale si disegna un reticolo venoso sottocutaneo, il fegato è rimpiccolito e la milza è di volume pressochè normale. Si diagno-

stica una *cirrosi epatica atrofica* e si estraggono dalla cavità pleurica destra cmc. 400 di liquido. Questo è limpido, leggermente citrino, non coagulabile, del peso specifico di 1012 e di reazione alcalina. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. = gm. 0. 448; albumina, col metodo di Scherer, per 100 cmc. di liquido = gm. 2. 712; N dell'albumina = gm. 0. 434.

La citodiagnosi dà: abbondanti cellule endoteliali per lo più riunite a placche; discreto numero di linfociti e di emazie; qualche mononucleato medio. Il liquido si presenta sterile all'indagine batteriologica.

In due prove, di cmc. 2 di liquido ciascuna, la lipasi è presente scarsamente nelle proporzioni di cmc. 0. 2 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

Osservazione XXX. (*Essudato pleurico di soggetto affetto da pleurite cancerigna*). — X... Y..., di anni 40, donna di casa, operata tempo fa di cancro alla mammella destra. Da un mese e mezzo la paziente accusa disturbi a carico della metà destra del torace: dolore, senso di costrizione, facile affanno. Obbiettivamente si hanno i sintomi di un versamento di liquido nella cavità pleurica destra e si estraggono da questa cmc. 1500 di liquido. Questo è di colorito giallo rossastro, torbido, di reazione leggermente alcalina, del peso specifico di 1022. L'albumina è presente nella quantità del 4 per 100 cmc. di liquido. Centrifugato il liquido per l'esame citologico si ottiene abbondante sedimento bianco rossastro. L'osservazione microscopica di questo dà: emazie in discreto numero; linfociti scarsi; mononucleati grandi a nucleo ben colorato abbondanti; qualche polinucleato, placche di cellule endoteliali; qualche cellula grandissima con contorni irregolari con protoplasma vacuolizzato e granuloso grande e nettamente colorato (cell. cancerigne?).

Ricercata la lipasi su due saggi di cmc. 2 l'uno di liquido, essa è presente nelle proporzioni di cmc. 1. 2 di soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

Osservazione XXXI. (*Transudato addominale da cirrosi epatica atrofica*). — T... P..., di anni 46, bifolco, fa ricorso all'ospedale perchè da sette mesi insieme con diarrea e sangue nelle feci ha notato rimarchevole dimagramento generale e tumefazione sensibile del ventre. All'ingresso si nota: presenza di liquido nella cavità addominale e in ambedue le cavità pleuriche, reticolo venoso sottocutaneo sviluppato sulla parete addominale, fegato rimpiccolito con la quasi totale scomparsa del lobo sinistro, milza ingrandita, urine scarse senza albumina e zucchero.

Si fa diagnosi di *cirrosi epatica atrofica.* Si estraggono dalla cavità addominale circa 12 litri di liquido, il quale è limpidissimo, pressochè incoloro, di reazione alcalina e di peso specifico di 1007. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 322; albumina, colla pesata = gm. 0. 875 per 100 cmc. di liquido. N dell'albumina = gm. 0. 140. Centrifugato il liquido si ha uno scarsissimo sedimento costituito da abbondanti cellule endoteliali, da mononucleati medî e da linfociti in iscarsa quantità.

Le ricerche batteriologiche attestano per la sterilità del liquido.

La lipasi in due prove, di 2 cmc. di liquido ciascuna, corrisponde a cmc. 0. 1 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

Osservazione XXXII. (*Liquido cerebro-spinale di meningite purulenta*). — S... F..., di anni 27, pompiere. Circa un mese prima del suo ingresso in clinica medica, fu operato di trapanazione della mastoide nella clinica otoiatrica; il decorso successivo all'operazione fu normale, ma poco dopo cominciarono ad insorgere fenomeni

meningei per cui fu trasferito in clinica medica. Alla puntura lombare si estrasse un liquido torbido, di reazione alcalina, del peso specifico di 1010. Il reperto citologico dà: abbondantissimi polinucleati e qualche mononucleato.

La diagnosi di *meningite purulenta diffusa* fu poi confermata al tavolo anatomico.

Nel liquido cefalo-rachidiano suddetto la lipasi in due prove, di 2 cmc. di liquido ciascuna, corrispondeva a cmc. 0.1 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXIII. (*Transudato pleurico in cardiopaziente*). — C... G..., di anni 77, facchino d'albergo, è accolto all'ospedale presentando i segni di una *insufficienza* del miocardio.

Il cuore, notevolmente aritmico, è ingrandito nelle sue cavità ed ipertrofico, il secondo tono aortico è squillante, v'è anasarca e presenza di liquido nelle cavità sierose. Dalla cavità pleurica destra si estraggono cmc. 500 di un liquido limpido, di un colorito giallo paglierino, di reazione alcalina, del peso specifico di 1012 e facilmente coagulabile. Centrifugato il liquido si ottiene un sedimento scarso bianco giallastro, il cui reperto dà: abbondanti linfociti; discreto numero di cellule endoteliali, per lo più riunite a placche, alcune isolate con degenerazione vacuolare, qualche emazia. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 364; albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 1. 050. N dell'albumina = gm. 0. 168. Liquido sterile rispetto a microrganismi.

La lipasi nelle due prove consuete di 2 cmc. l'una di liquido corrisponde a cmc. 0. 2 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXIV. (*Transudato pleurico in soggetto affetto da cirrosi epatica atrofica*). — D. R... E..., di anni 34, da Cecchina, ripetutamente colpita da infezione malarica. Da quattro mesi ha fatto ricorso all'ospedale per disturbi da riferirsi ad una cirrosi epatica atrofica come dimostra l'esame obbiettivo eseguito. Presentando un versamento liquido nella cavità pleurica destra, questo viene estratto nella quantità di cmc. 300 ed il liquido è limpido, giallo citrino pallido, del peso di 1013, di reazione alcalina, non coagulabile. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 532; l'albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 3. 193.

L'esame citologico dà: abbondanti cellule endoteliali, alcune libere, altre disposte a placche, scarso numero di linfociti e mononucleari a parti uguali; presenza di numerose emazie.

Il liquido è sterile rispetto a microrganismi.

La presenza della lipasi corrisponde in due prove, di 2 cmc. di liquido ciascuna, a cmc. 0. 2 della soluzione titolata di $Na\,CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXV. (*Essudato pleurico*). — L... P..., di anni 41, da Roma, carrettiere. Fu accolto qualche tempo prima dell'ultimo ingresso all'ospedale altra volta per insufficienza aortica d'origine arteriosa. Fa di nuovo ricorso all'ospedale perchè colto da dolore vivo al lato sinistro del torace, dolore accentuantesi nella inspirazione, da febbre e da affanno. All'esame obbiettivo si riscontra presenza di liquido nella cavità pleurica sinistra e da questo lato si ascoltano in seguito in alto netti sfregamenti pleurici. Si fa diagnosi di pleurite siero-fibrinosa ed il liquido estratto era di un colorito giallo arancione, coagulabile, di reazione acida, del peso specifico di 1021. N totale per 100 cmc. di liquido al Kijeldahl, = gm. 0. 960; albumina, per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 5. 410.

L'esame citologico dà: discreto numero di emazie ben conservate; linfociti mononucleati e polinucleati in rapporto fra loro quasi uguale e in quantità non abbondante, discreto numero di cellule endoteliali.

Le indagini batteriologiche (culture ed inoculazioni sottocutanee in due cavie) dànno risultato negativo.

La presenza della lipasi, in due saggi di 2 cmc. di liquido, richiede cmc. 1. 6 della soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXVI. (*Transudato pleurico in cardiopaziente*). — P... A..., di anni 74, facchino, fa ricorso all'ospedale perchè da qualche tempo va soggetto ad attacchi di affanno e tosse e l'affanno insorge ad ogni lieve affaticamento muscolare. All'esame obbiettivo si riscontrano edemi agli arti inferiori, dilatazione ed ipertrofia del ventricolo sinistro, secondo tono aortico squillante, polso frequente, piccolo ed aritmico, presenza di liquido nelle due cavità pleuriche. Si fa diagnosi di *arteriosclerosi* con *insufficienza del miocardio.* Dalla cavità pleurica destra si estraggono cmc. 400 di un liquido limpido, giallo paglierino, non coagulabile, del peso specifico di 1012, di reazione alcalina. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 413; albumina, col metodo di Scherer, per 100 cmc. = gm. 2. 143; N. dell'albumina = gm. 0. 343.

Il sedimento scarso emorragico mostra numerose cellule endoteliali a placche, ben conservate e qualche linfocito; non altri elementi cellulari.

Rispetto a microrganismi il liquido è sterile tanto alle indagini culturali quanto nelle inoculazioni su due cavie.

La lipasi, nelle solite due prove di 2 cmc. di liquido l'una, richiede cmc. 0. 2 della soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXVII. (*Transudato pleurico in soggetto affetto da cirrosi epatica atrofica*). — Dalla cavità pleurica destra di T... P..., affetto da *cirrosi epatica di Laennec* (vedi osservazione XXXI), si estraggono cmc. 500 di un liquido limpido leggermente paglierino, non coagulabile, di reazione alcalina, con peso specifico di 1008.

N totale al Kijeldahl per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 370; albumina, col metodo della pesata, per 100 cmc. = gm. 2. 056; N dell'albumina = gm. 0. 329. Il reperto citodiagnostico dà abbondanti emazie; abbondanti cellule endoteliali riunite a placche; il maggior numero di esse sono scarsamente colorate con sostanza cromatica diradata, il minor numero sono ben conservate ed intensamente colorate; discreto numero di linfociti.

Il liquido è sterile rispetto a microrganismi.

La lipasi, in due saggi di 2 cmc. l'uno di liquido, richiede cmc. 0. 02 di soluzione titolata di $Na\ CO^3$.

OSSERVAZIONE XXXVIII. (*Transudato addominale in soggetto affetto da malaria cronica e debolezza cardiaca*). — R... G..., di anni 48, da Sora, contadino, ammalato nell'aprile scorso di polmonite lobare destra che risolse per crisi in 8ª giornata. L'infermo nei mesi precedenti era stato più volte accolto all'ospedale per febbri da infezione malarica. Dopo 10 giorni dalla risoluzione della polmonite comparvero edemi agli arti inferiori, poi versamento ascitico che andò man mano crescendo; la milza e il fegato si palpano duri e ingranditi, le urine, di densità normale, non contengono albumina, cuore non leso nè negli apparecchi valvolari,

nè grossolanamente nel miocardio. Si estraggono dall' addome cmc. 1000 di un liquido limpido, leggermente citrino, non coagulabile, del peso specifico di 1010, di reazione alcalina. N totale al Kijeldahl per cento cmc. di liquido = gm. 0.210, albumina per cento cmc., col metodo della pesata, = gm. 1.093, corrispondente ad N per cento = 0.75.

Il liquido è batteriologicamente sterile.

La citodiagnosi dà: sedimento molto scarso emorragico costituito da abbondanti cellule endoteliali per lo più disposte a placche; abbondanti linfociti; discreto numero di emazie ben conservate; qualche polinucleato.

La lipasi, nelle solite due prove di 2 cmc. l'una, corrisponde a cmc. 0.2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XXXIX. (*Essudato addominale da peritonite tubercolare*). — C.... V...., di anni 18, cameriere, fa ricorso all'ospedale perchè da tre settimane è sofferente per intensi dolori addominali, diarrea, tenesmo, febbre a carattere continuo remittente e senso di perfrigerazione nelle ore vespertine. Contemporaneamente è andato notando tumefazione del ventre. All'esame obbiettivo si nota: addome ingrandito e dolente, presenza di liquido libero nella cavità addominale. Per questi ed altri sintomi si fa diagnosi di *peritonite tubercolare* che viene confermata poi dall'atto operativo. Il liquido estratto dall'addome, prima della laparotomia, aveva i caratteri seguenti: leggermente torbido, giallo citrino, non coagulabile, reazione alcalina, peso specifico 1018. N totale per cento cmc. di liquido al Kijeldahl = gm. 0.910; albumina per cento cmc., col metodo di Scherer, = gm. 4.812; N dell'albumina = gm. 0.770. Il liquido, seminato in vari terreni di coltura (agar glicerinato, siero di sangue) non dà presenza di germi. Due cavie inoculate sotto cute con 2 cmc. di liquido muoiono per tubercolosi generalizzata. Il reperto citologico dà: abbondanti linfociti ed emazie; scarse cellule endoteliali e polinucleati.

La lipasi in due saggi di 2 cmc. di liquido corrisponde a cmc. 1.2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XL. [*Transudato peritoneale da morbo di Banti* (?)]. — G... A..., di anni 19, ricorre all'ospedale perchè da un mese è ammalato con tumefazione sempre più crescente del ventre. Si constata abbondante versamento liquido nella cavità addominale; dopo la paracentesi si palpa il fegato debordante di quattro dita trasverse dall'arcata costale ed aumentato di consistenza; la milza, grande, raggiunge quasi la linea mediana e in basso la linea ombelicale trasversa. L'infermo è molto anemizzato, ma non si riscontrano nel sangue alterazioni peculiari. Si diagnostica: *epatite secondaria a lesione splenica: morbo di Banti?* Il liquido estratto dall'addome è limpidissimo, giallo citrino, di reazione alcalina; non coagulabile, con peso specifico di 1008. N totale per cento cmc. di liquido al Kijeldahl = gm. 0.252; albumina per cento cmc. per pesata, = gm. 1.095; N dell'albumina = gm. 0.175.

Il liquido è sterile, rispetto a germi. Centrifugato dà un sedimento scarso giallastro costituito da abbondanti cellule endoteliali ben conservate, per lo più riunite a placche, alcune libere; scarsi linfociti.

La lipasi, in due prove di 2 cmc. ciascuna di liquido, corrisponde a cmc. 0.01 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XLI. (*Transudato peritoneale da cirrosi alcoolica ipertrofica*). — P... E..., di anni 44, da Roma, calzolaio, strenuo bevitore. Malato da 5 mesi con

disturbi gastro-intestinali (diarrea, feci sanguinolente, tenesmo) e con tumefazione del ventre. Praticata la paracentesi, il fegato si trova ingrandito in tutti i suoi diametri, la superficie è ineguale, la consistenza è dura ed il margine arrotondato: la milza è palpabile. Non circolo venoso sottocutaneo addominale; nulla a carico dell' apparecchio circolatorio, respiratorio ed urinario. Si fa diagnosi di *epatite alcoolica ipertrofica.* Il liquido ascitico di colorito citrino chiaro, limpido, discretamente coagulabile, di reazione alcalina, del peso specifico di 1012, contiene: N totale per cento cmc. di liquido al Kijeldahl, = gm. 0.301; albumina per cento cmc. di liquido, per pesata, = gm. 1.618; N dell'albumina = gm. 0.259. Alle indagini batteriologiche il liquido si mostra privo di germi.

La citodiagnosi dà: molte cellule endoteliali alcune ben conservate, altre poco e appena colorabili, il maggior numero di esse sono riunite a placche; discreto numero di emazie; abbondanti linfociti e qualche polinucleato.

La lipasi, in due prove di 2 cmc. di liquido, richiede cmc. 0.2 della soluzione titolata di $NaCO^3$.

Osservazione XLII. (*Liquido da cisti di echinococco*). — Si tratta di un individuo, tal G... A..., da Albano, che presentava una *cisti di echinococco* in corrispondenza della cupola del fegato che si era fatta strada nella cavità pleurica destra, come fu di poi confermato all'atto operativo. Estratto il liquido dalla cisti si riscontrarono in questo, oltre i noti caratteri fisici e chimici, uncini alla ricerca microscopica.

Due saggi di 2 cmc. di liquido richiesero per la ricerca della lipasi appena cmc. 0.1 della soluzione titolata di $NaCO^3$.

Osservazione XLIII. (*Transudato addominale da cirrosi epatica volgare*). — P. . . . A. . . ., di anni 25, da Pergola, disegnatore, sofferente da cinque anni di disturbi gastro-enterici con tumefazione del ventre. All'esame obbiettivo organi toracici e reni sani, presenza di liquido nella cavità addominale, fegato piccolo, milza grande, reticolo venoso cutaneo dell'addome sviluppato.

Si fa diagnosi di *cirrosi epatica*, e questa viene confermata dall'ulteriore osservazione clinica di oltre un anno. In questo periodo l'infermo è stato punto nell'addome ripetute volte. Il liquido estratto l'ultima volta era di colorito giallo verdastro, non coagulabile, di reazione alcalina, del peso specifico di 1017. Contiene N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. = gm. 0.686. L'albumina determinata per pesata, per 100 cmc. di liquido = gm. 3.112, N dell'albumina = gm. 0.658.

Centrifugato il liquido si ottiene un leggiero sedimento incoloro e l'esame citologico dà: numerose cellule endoteliali, alcune molto grandi e molto rigonfie; pochi linfociti piccoli; qualche placca endoteliale; rare emazie.

In due saggi di liquido di 2 cmc. l'uno la lipasi richiede cmc. 0.2 della soluzione titolata di $NaCO^3$.

Osservazione XLIV. (*Essudato peritoneale*). — C. . . . U. . . ., di anni 20, da parecchi mesi ha febbre serotina ed accusa dolori vaghi al torace, a cui sono seguiti dolori addominali, diarrea e debolezza generale. Si è andato notevolmente emaciando.

All'esame obiettivo si riscontra liquido nelle due cavità pleuriche e nell'addome: per questi ed altri segni si fa diagnosi di *polisierosite tubercolare.*

Il liquido estratto dall'addome è di color giallo citrino, non coagulabile, lim-

pido, di reazione alcalina, del peso specifico di 1021. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 894. Albumina, per pesata, per 100 cmc. = gm. 4. 615.

La citodiagnosi dà: abbondantissime emazie; discreto numero di linfociti e scarsi elementi endoteliali.

La presenza della lipasi richiede in due prove, di 2 cmc. l'una di liquido, cmc. 1.00 di soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XLV. (*Transudato addominale da compressione della porta e del dotto toracico*). — L'osservazione riguarda il liquido ascitico di G. . . . D. . . ., cappellaio, che, al tavolo anatomico si trovò affetto da adenopatia delle ghiandole mediastiniche, mesenteriche e periportali comprimenti i grossi tronchi venosi (cava inferiore e porta) e il dotto toracico.

Il liquido addominale d'aspetto lattiginoso, di reazione alcalina, del peso specifico di 1011, conteneva in 100 cmc. di liquido N totale gm. 0. 322, albumina per pesata, per 100 cmc. = gm. 1. 837; N dell'albumina = gm. 0. 294.

L'esame citologico dà: abbondanti cellule endoteliali per lo più riunite a placche e ben conservate; ve ne sono però di quelle a protoplasma poco colorato ed a nucleo diradato poco colorato; scarsi linfociti e discreto numero di emazie.

La presenza della lipasi richiede in 2 prove, di 2 cmc. l'una di liquido, cmc. 0. 2 di soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XLVI. (*Transudato pleurico in cardiopatico*). — M. . . . A. . . ., di anni 15, ammalato da circa 3 anni con dispnea, cianosi intensa, edemi, versamento liquido nella pleura sinistra e nell'addome. Negli ultimi tempi l'ascite è cresciuta notevolmente ed è stata praticata due volte la paracentesi. Il fegato è ingrandito, duro, granuloso, la milza discretamente grande, urine scarse, contenenti albumina.

Per i sintomi obbiettivi rilevabili sul centro circolatorio vien fatta diagnosi di sinechia del pericardio con cirrosi cardiaca secondaria.

Estratto il liquido dalla cavità pleurica sinistra, questo è di colorito citrino chiaro, leggermente torbido, non coagulabile, di reazione alcalina, del peso specifico di 1012. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 371. L'albumina, per 100 cmc., determinata per pesata, = gm. 2. 100. N dell'albumina = gm. 0. 336.

L'esame citologico dà: cellule endoteliali abbondanti, per lo più riunite a placche, alcune ben conservate, altre no; scarsi linfociti.

In due saggi di liquido, di 2 cmc. l'uno, la lipasi richiede cmc. 0. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Osservazione XLVII. (*Transudato pleurico in nefritico cronico*). — B... M..., di anni 46, da Marcellina, contadino, è accolto all'ospedale, e si trova affetto da nefrite cronica parenchimatosa con edemi alla faccia, agli arti inferiori ed allo scroto e con versamenti di liquido nella cavità dell'addome e in quelle pleuriche. Dalla cavità pleurica sinistra si estraggono cmc. 500 di liquido giallo-chiaro, limpidissimo, non coagulabile, di reazione alcalina, del peso specifico di 1009. N totale, al Kijeldahl, per 100 cmc. di liquido = gm. 0. 217; albumina, per pesata, per 100 cmc. = gm. 1. 225; N dell'albumina = gm. 0. 196.

L'esame citologico dà: cellule endoteliali in abbondanza isolate e riunite a placche, discreto numero di linfociti.

Il liquido è sterile (culture ed inoculazioni sottocutanee in due cavie).

La lipasi è presente in due prove di cmc. 2 ciascuna di liquido nelle proporzioni di cmc. 2 di soluzione titolata di Na CO^3.

OSSERVAZIONE XLVIII. (*Essudato peritoneale*). — B... P..., di anni 14, meccanico. Sofferente da 5 mesi per diarrea, febbre, dolori addominali e tumefazione del ventre. Ricoverato all'ospedale si trovò versamento di liquido scarso nelle due cavità pleuriche e nella cavità addominale. Negativo l'esame degli altri organi. Vien fatta diagnosi di polisierosite tubercolare. Il liquido dell'addome estratto si presenta giallo citrino torbido, di reazione alcalina, del peso specifico di 1021. Centrifugato si ottiene lieve sedimento rossastro costituito da numerose emazie, da abbondantissimi linfociti piccoli e da qualche cellula endoteliale, alcuna ben conservata, altre in via di degenerazione. V'è inoltre discreto numero di cellule in cui si resta in dubbio se siano grossi linfociti o cellule endoteliali: N totale al Kijeldahl per 100 cmc. = 0. 777; albumina per pesata per 100 cmc. = gm. 4. 375; N dell'albumina = gm. 0. 700.

La presenza della lipasi, nelle solite due prove di cmc. 2 l'una di liquido, richiede cmc. 1. 1 della soluzione titolata di Na CO^3.

OSSERVAZIONE XLIX. (*Essudato da peritonite tubercolare*). — C... F..., d'anni 31, cuoco, da circa 2 mesi avverte senso di spossatezza generale e di peso all'addome, di tanto in tanto ha vomito; da circa un mese ha diarrea, febbre serotina, dolori addominali e si è tumefatto il ventre. All'esame obiettivo si constata liquido libero nell'addome e reperto negativo degli altri organi e si diagnostica una peritonite cronica tubercolare. Il liquido è giallo biancastro, lattiginoso, opalescente, di reazione alcalina, del peso specifico di 1020. N totale al Kijeldahl per 100 cmc. = gm. 0. 786; albumina, per pesata, per 100 cmc. = gm. 4. 725; N dell'albumina = gm. 0. 756.

L'esame citologico dà: linfociti in abbondanza e qualche cellula endoteliale.

Le ricerche batteriologiche riescono negative finora.

La presenza della lipasi richiede in 2 prove, di cmc. 2 di liquido ciascuna, cmc. 1. 2 della soluzione titolata di Na CO^3.

Essudati pleurici.

Numero dell'osservazione	Malato	Malattia	Reazione	Peso specifico	Albumina pesata per 100 cmc. di liquido — grammi	Azoto totale per 100 cmc. di liquido — grammi	Lipasi per 2 cmc. di liquido	Citodiagnosi	Reperto batteriologico
1	G. . E...	Pleurite essudativa destra	Leggermente alcalina	1021	5.132	0.880	1.9	Numerosi: emazie e linfotici; scarsi: mononucl., polinucl., e cellule endoteliali.	...
3	C... R...	Pleurite essudativa destra	Neutra	1020	4.320	0.785	1.6	Numerosi: emazie e linfotici; scarsi: mononucl., polinucl., e cellule endoteliali.	Sterile
5	D. B.. C..	Pleurite essudativa sinistra	Leggermente acida	1021	5.040	0.812	1.6	Abbondanti: emazie e linfociti; rari: polinucl., mononucl. e cellule endoteliali.	Bacillo Kochs
9	M.. . P...	Pleurite essudativa destra	Neutra	1021	4.768	0.833	1.6	Abbondanti: emazie, polinucl. e linfociti; scarsi: cellule endoteliali.	Sterile
12	M... A...	Pleurite essudativa sinistra	Leggermente alcalina	1019	4.331	0.791	1.4	Abbondanti: polinucl. e linfociti; discretamente mononucl. e cellule endoteliali	Diplococco di Fränkel
18	D... A...	Pleurite essudativa destra	Alcalina	1023	5.250	0.910	1.9	Abbondantissimi: emazie e linfociti; rare: cellule endoteliali.	Bacillo di Koch
22	B... B...	Pleurite essudativa destra (cardiopaz.)	Acida	1018	3.325	0.581	1.2	... ...	Sterile
35	L... P..	Pleurite essudativa sinistra (cardiaco)	»	1021	5.410	0.960	1.6	Abbondanti: emazie, discreti: linfociti, polinucl., mononucl. e cellule endoteliali.	»
7	C... L...	Sarcoma polmonare	Alcalina	1024	4.187	0.735	1.4	Abbondanti: emazie, polinucli; discreti: linfociti, mononucl. ed elem. cellulari grandi.	»
21	S.	Endotelioma polmonare	»	...	...	...	1.2	Discretamente: cellule endoteliali; scarsi: linfociti e mononucl., grossi elementi endoteliali.	»
25	X... Y...	Sarcoma polmonare pleura?	»	1021	...	...	1.5	Grandi cellule epiteliali; rari nuclei liberi e linfociti.	»
30	X.. Y...	Carcinoma polmonare	»	1022	4.000	...	1.2	Emazie; linfociti scarsi; abbondanti mononucleari; cellule grandissime a contorni irregolari.	»

Transudati pleurici.

(10)

Numero dell'osservazione	Malato	Malattia	Reazione	Peso specifico	Albumina pesata per 100 cmc. di liquido — grammi	Azoto totale per 100 cmc. di liquido — grammi	Lipasi per 2 cmc. di liquido	Citodiagnosi	Reperto batteriologico
16	C.......	Cirrosi epatica atrofica	Alcalina	1008	1.744	0.175	0.1	Abbondanti: emazie, placche endoteliali; discretamente: linfociti.	Sterile
26	S... G...	Cardiopatia	»	1015	2.610	0.497	0.2	Abbondanti: emazie, linfociti, endoteli; rari: mononucleati e polinucleati.	»
29	C... E...	Cirrosi epatica	Leggermente alcalina	1012	2.712	0.448	0.2	Abbondanti: cellule endoteliali; discreti linfociti, emazie; rari: mononucleati.	»
33	G... C...	Arteriosclerosi	Alcalina	1012	1.050	0.364	0.2	Abbondanti: linfociti; discrete placche endoteliali; rari: emazie e leucociti.	»
34	D... R...	Cirrosi epatica volgare	»	1013	3.193	0.532	0.2	Abbondanti: cellule endoteliali ed emazie; scarsi: linfociti e mononucleati.	»
36	P... A...	Arteriosclerosi	»	1012	2.143	0.413	0.2	Abbondanti: cellule endoteliali a placche; qualche linfocito.	»
37	T... P...	Cirrosi epatica atrofica	»	1008	2.056	0.370	0.2	Abbondanti: emazie ed endoteli, discreti linfociti.	»
46	M... A...	Sinechia pericardio	»	1012	2.100	0.371	0.2	Abbondanti: placche endoteliali; scarsi linfociti.	»
47	B.......	Nefrite cronica	»	1009	1.225	0.217	0.2	Abbondanti endoteli; discreti linfociti.	»

Essudati peritoneali.

Numero dell'osservazione	Malato	Malattia	Reazione	Peso specifico	Albumina pesata per 100 cmc. di liquido — grammi	Azoto totale per 100 cmc. di liquido — grammi	Lipasi per 2 cmc. di liquido	Citodiagnosi	Reperto batteriologico
10	T... R...	Peritonite tubercolare	Alcalina	1022	4. 562	0. 840	1. 5	Abbondanti: linfociti; scarsi: mononucleati ed endoteli.	Bacillo di Koch.
13	C... F...	Peritonite cronica	»	1020	4. 375	0. 763	0. 9	Abbondanti: emazie, linfociti ed endoteli scarsi: mononucleati e polinucleati.	Sterile.
17	B... G...	Peritonite subacuta	Neutra	1021	4 593	0. 777	1. 2	Abbondanti: emazie; poche: cellule endoteliali; scarsi: mononucleati, polinucleati, linfociti.	Sterile.
24	F... A...	Peritonite cronica periepatite	Alcalina	1018	3. 631	0 609	3. 5	Abbondantissimi: emazie; abbondanti: linfociti; discreti: endoteliali; rari: mononucleali e polinucleali.	—
27	S... R...	Peritonite tubercolare	»	1023	5 818	1. 113	1. 4	Abbondantissime: emazie e linfociti.	Bacillo di Koch.
28	B... F...	»	»	1019	4. 970	0. 995	0. 8	Abbondanti: emazie e linfociti; discrete: cellule endoteliali.	—
39	C... V...	»	»	1018	4. 812	0. 910	1. 2	Abbondanti: linfociti, emazie; rari: endoteli e polinucleati.	Bacillo di Koch.
44	C... U...	»	»	1021	4. 615	0. 894	1. 00	Abbondanti: emazie e linfociti; scarsi: endoteli.	—
48	B... P...	»	»	1021	4. 375	0. 777	1. 1	Emazie e linfociti abbondanti, endoteli scarsi.	—
49	C... F...	»	»	1020	4. 725	0. 786	1. 2	Abbondanti linfociti e scarse cellule endoteliali.	Sterile.

12)

Transudati peritoneali.

Numero dell'osservazione	Malato	Malattia	Reazione	Peso specifico	Albumina pesata per 100 cmc. di liquido — grammi	Azoto totale per 100 cmc. di liquido — grammi	Lipasi per 2 cmc. di liquido	Citodiagnosi	Reperto batteriologico
2	V... P..	Sifilide epatica	Alcalina	1016	1.156	0.496	0 2	Numerose cellule endoteliali, qualche polinucl., nuclei liberi abbondanti.	Sterile
4	C... P...	Cirrosi a'rofica e nefrite cronica	»	1009	1.970	0.224	0.2	Cellule endoteliali abbondanti, rarissimi polinucl. e nuclei liberi.	»
11	C... V...	Cirrosi epatica atrofica	»	1012	2.756	0.476	0.2	Abbondanti: linfociti e cellule endoteliali; mononucl.; scarsi polinucl.	»
20	A... M...	»	»	1010	0.918	0.168	0.2	Cellule endoteliali, pochi nuclei liberi e scarsi polinucl.	»
23	C... A...	Cirrosi capsulare	Neutra	1015	2.012	0.371	0.2	Abbondantissime: emazie, placche endoteliali; abbondanti: linfociti; rari: polinucl.	»
31	T... P...	Cirrosi epatica atrofica	Alcalina	1007	0.875	0.322	0.1	Abbondanti: endoteli; mononucleati e linfociti in scarsa quantità.	»
38	R... G...	Cachessia malarica	»	1010	1.093	0.210	0.2 ½	Abbondanti: placche endoteliali, linfociti; discretamente: emazie; qualche polinucl.	»
40	G... A...	Morbo di Banti (?)	»	1008	1.095	0.252	0.1	Abbondanti: placche endoteliali; scarsi: linfociti.	»
41	P.. E..	Cirrosi alcoolica ipertrofica	»	1012	1.618	0.301	0.2	Abbondanti: placche endoteliali, linfociti; discretamente: emazie; rari: polinucl.	»
43	P... A...	Cirrosi epatica atrofica	»	1017	3.112	0.686	0.2	Abbondanti: cellule endoteliali; scarsi: linfociti.	
45	G... D...	Compressione della vena porta	»	1011	1.837	0.322	0.2	Abbondanti: cellule endoteliali; discretamente: emazie; scarsamente: linfociti.	»

III. *Conclusioni.* — Senza entrare in una disamina particolare di ciascuna osservazione, ciò che ci porterebbe se non ad un'esposizione superflua per lo meno troppo lunga, amiamo meglio discutere in breve i risultati delle nostre ricerche, riassunti nelle tabelle, sul potere lipolitico degli essudati e dei transudati.

Noi in base a questi risultati possiamo asserire quanto segue: *la capacità di scindere la monobutirrina in acido grasso e glicerina, ossia la quantità della lipasi, è assai maggiore negli essudati che non nei transudati.*

Questo fatto risulta in modo molto evidente dalle tabelle annesse e si è dimostrato costante in tutte le osservazioni fatte. I valori che si ottengono si aggirano entro limiti più ristretti per ciò che riguarda i versamenti pleurici, ed oscillano entro limiti più ampi in quelli peritoneali; ma ciò riguarda più che altro gli essudati, perchè rispetto ai transudati quei 0.2-0. 1 cmc. di soluzione di carbonato sodico necessari a neutralizzare l'acido butirrico posto in libertà, stanno ad indicare costantemente la presenza solo di minime traccie di lipasi, di guisa che potrebbe quasi affermarsi che quel fermento manca nei transudati ed è presente solo negli essudati. Ciò coincide presso a poco con quanto era stato notato per il fibrinfermento.

Riguardo alle altre prove fatte sugli stessi liquidi patologici, deve riconoscersi che esse corrisposero spesso al loro carattere differenziale fra essudati e transudati, ma non in modo costante. I risultati migliori li ottenemmo forse dalla determinazione del peso specifico.

Per ciò che riguarda la quantità dei proteici e l'azoto totale troviamo talora delle cifre che lasciano fortemente in dubbio sulla eventuale natura del liquido in esame.

La citodiagnosi nelle nostre osservazioni ci si è mostrata come un metodo talora incerto per la distinzione fra essudati e transudati, fornendoci tuttavia spesso preziosi indizi in favore della suddetta diagnosi differenziale. Così negli *essudati pleurici* ottenemmo formula linfocitaria per la tubercolosi e polinucleosi per i processi acuti non tubercolari; nei transudati formula prevalentemente endoteliale (endoteli isolati e a placche) e in parte linfocitaria. Ma la formula endoteliale se era prevalente e quasi esclusiva per i transudati recenti, per quelli adulti, per un crescere proporzionale del numero dei linfociti, la formula endoteliale si tramutava in formula prevalentemente linfocitaria.

Gli stessi risultati ottenemmo anche per gli essudati ed i transudati peritoneali, ma qui con oscillazioni e varianti più frequenti e manifeste che non nei versamenti pleurici.

D'altra parte le incertezze del responso diagnostico dei diversi versamenti forse dipendono dal valore molto discusso e non ancora assodato della citodiagnosi.

A noi sembra che queste incertezze non esistano per quello che si riferisce alla lipasi e la ragione risiede forse nelle circostanze che esporremo in seguito.

Le differenze dei valori che si riscontrano per le altre prove fra essudati e transudati sono assai minori di quelle che riguardano la lipasi. Così per il peso specifico noi avemmo nei *versamenti peritoneali*, per i transudati dei massimi valori di 1016-1017 e per gli essudati dei valori minimi di 1018-1019-1021; per i *versamenti pleurici* delle cifre rispettivamente di 1012-1013-1015 per i transudati e di 1018-1019 per gli essudati.

Riguardo alla quantità di albumina e di azoto abbiamo nei versamenti peritoneali dei valori massimi di gm. 2.756 e 4.112 per cento con 0.496 e 0.686 di azoto per cento nei transudati, e dei valori minimi di gm. 3.125 e 3.631 per cento di albumina e 0.609 e 0.668 di azoto per cento negli essudati. Nei versamenti pleurici si hanno delle cifre massime di 2.712-3.193 per cento per l'albumina e di 0.497-0.532 per cento per l'azoto, per i transudati pleurici e delle cifre minime rispettivamente di 3.325-4.187 per l'albumina e di 0.581-0.735 per l'azoto negli essudati pleurici.

Risulta evidente il fatto, già lamentato del resto da tutti gli osservatori, che esiste per queste prove un limite nel quale i valori minimi degli essudati e quelli massimi dei transudati vengono a toccarsi e talvolta anche a sopravanzare l'uno sull'altro.

Ciò non avviene per i valori della lipasi; le cifre massime che si sono avute per i transudati sia peritoneali che pleurici sono di 0.2-0.3 cmc. della soluzione $NaCO^3$, mentre i valori minimi ottenuti dagli essudati sono di 0.8-0.9; qui le cifre degli essudati sopravanzano al minimo di circa 3 volte quelle dei transudati.

Ma se non vogliamo tenerci ai valori massimi e minimi, se poi prendiamo dei valori medî noi osserviamo che in generale i numeri che si ottengono dagli essudati sono 5-8-10 volte e anche più elevati in confronto a quelli dei transudati. Questo noi crediamo essere appunto il maggior pregio — insieme alla semplicità dei mezzi tecnici che richiede — del metodo che noi proponiamo per la differenziazione dei liquidi infiammatori da quelli transudatori.

Questa regola vale per i liquidi di origine pleurica e peritoneale; alla regola da noi fissata fanno eccezione i liquidi meningei, per i quali si trattasse o no di un processo infiammatorio delle meningi noi trovammo sempre solo lievi traccie di lipasi. Naturalmente a questa conclusione si giunse in base ad un numero molto maggiore di osservazioni, oltre le citate nel presente lavoro, osservazioni che omettemmo per amore di brevità.

La spiegazione di questo fatto ci obbliga ed intrattenerci per quanto

brevemente sulla possibile ragione delle differenze da noi riscontrate nel potere lipolitico degli essudati e dei transudati.

Qual'è l'origine della lipasi contenuta nei versamenti patologici? Varie ipotesi sono possibili. Od essa è la stessa lipasi che si trova disciolta nel plasma e nel siero sanguigno — od essa è contenuta negli elementi morfologici dei versamenti — oppure essa proviene, nel caso degli essudati, dai microrganismi che sono la cagione del processo infiammatorio. Esamineremo brevemente queste possibilità. Che i microrganismi possano contenere fermenti lipolitici è un fatto notorio; che ne contengano il bacillo tubercolare ed altri bacteri, che più specialmente erano in questione nei casi nostri, noi non sappiamo che sia stato rilevato. Ad ogni modo il fatto che anche i transudati contengono una piccola quantità di lipasi, ci induce a credere che quanto si osserva negli essudati non sia che l'esagerazione del fatto già esistente nei transudati. Risiede il potere lipolitico nei globuli bianchi del liquido patologico? È noto che i leucociti racchiudono diversi fermenti (fibrinfermento (?) proteolitici, diastatici, ossidanti, ecc.) e potrebbero contenere anche enzimi lipolitici.

Ma noi crediamo non molto probabile questa ipotesi, perchè i nostri liquidi anche centrifugati non perderono nè mostrarono affievolito il potere di scindere la monobutirrina. Resterebbe solo la possibilità, non priva di verisimiglianza, che la lipasi fosse messa in libertà dal continuo disfacimento di leucociti che avviene in seno agli essudati ed in minor grado ai transudati; allora la sua origine sarebbe analoga a quella eventuale del fibrinfermento che si trova ugualmente negli essudati in notevole quantità.

Ma una ipotesi non meno probabile è forse quella che la lipasi dei liquidi patologici provenga dal plasma sanguigno, nel quale a differenza del fibrinfermento, si troverebbe normalmente disciolta.

Se si accetta la precedente ipotesi si comprende come essendo di molto maggiore il numero dei leucociti negli essudati e maggiore il numero di essi che cade in preda a disfacimento, anche maggiore sia la quantità di lipasi nel liquido.

A prova di questa supposizione sta anche il fatto che nelle forme meningitiche nelle quali il numero degli elementi cellulari è di gran lunga minore che negli essudati delle altre sierose, anche la quantità della lipasi è minima.

Questa circostanza che ci sorprese non poco sin dal suo primo occorrere, troverebbe così la sua spiegazione. Come pure concorderebbe con tali ipotesi il reperto negativo rispetto a lipasi ottenuto nell'esame del liquido da cisti da echinococco (osservazione XLII), liquido che si sa privo di elementi cellulari.

Se si accetta l'ultima ipotesi della genesi dal plasma della lipasi, resta

da spiegare perchè nelle condizioni morbose nelle quali si formano i transudati la lipasi del plasma non passa nel liquido travasato.

Nello stato attuale delle nostre conoscenze noi non sapremmo deciderci definitivamente in favore dell'una o dell'altra ipotesi; per questo sono necessarie altre ricerche alcune delle quali abbiamo già in corso. Desideriamo quindi ancora lasciare sospesa la questione dell'origine della lipasi nei versamenti patologici, pur ritenendo fin d'ora probabile la genesi della lipasi dal disfacimento dei globuli bianchi.

Per ora interessa a noi di aver segnalato il metodo ed una serie non indifferente di risultati; il metodo, che è senza dubbio assai semplice ed accessibile a qualsiasi medico pratico, i risultati che ci sembrano costituire un progresso non trascurabile nella quistione ormai da tanto tempo discussa dei caratteri differenziali fra essudati e transudati.

BIBLIOGRAFIA.

Achard e Clerc. Soc. de Biol. 1902, p. 1144.

Arthus. Soc. de Biol., mars 1902.

Auché e Carrière. Congrès de Nancy 1896, p. 537.

Bourget. Manuel de Chimie clinique. Paris 1891.

Boch. Du Bois Reym. Ant. 1873, p. 620.

Berninzone. Atti Soc. Ligustica, 1899.

Buchanam. London Med. Gaz., 1845.

Besançon e Griffon. Soc. de Biol., 24 mars 1899.

Ceconi e Micheli. Rif. Med. 1901, vol. III, p. 484.

Citron. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1890.

Concetti. Congrès intern. de Paris, 1900.

Councilman-Mallory-Vright. *Epidémie de méningite cérébro-spinale.* Boston, 1902.

Castellino. Archivio ital. di Clinica medica, 1894.

Courmont. Arch. de méd. expérim., nov. 1900.

Courmont. Arch. de pharmaco-dynamie, 1900.

Cohnheim. Allg. Pat. 2 Auf. Leipzig, 1 82.

Devoto. Aggiunte alla traduzione del Seitz, Vallardi, Milano.

(16)

Dominici e Gori. Arch. ital. di Clinica medica, 1895.

Doyon e Morel. C. R. de l'Acad., Mars 1902.

Desos. Revue de Médecine, 1903, 4°, 9-10.

Debove e Renault. Soc. méd. des hôpitaux, 24 juillet 1891.

Ehrlich. Charité Annales, 1902, p. 199.

Eichhorst. Semaine Méd., 1895.

Freytag. Berl. klin. Woch., 1895.

Fürbringer. Berl. klin. Woch., 1895.

Gautier. Cours de Chimie. Paris, 1892.

Grohé Würzb. Verhandl., 1854.

Hanriot. Arch. de Physiol., 1898, Soc. de Biol., 1902, p. 183 e 655.

Hoffmann. Virchow's Arch. 1879. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1889.

Jardini. Riforma Medica, 1902, vol. IV.

Lenhartz. *Mikroscopie und Chemie am Krankenbett.*

Lipari. Il Morgagni, 1895.

Mehu. Arch. gén. de Médec. 1872-75-77.

Mya e Viglezio. Rivista Clinica di Bologna, 1888.

Moscatelli. Zeitsch. f. physiol. Ch. Bd. 13.

MYA e GRAZIADEI. Atti Acc. Med. Torino, 1888.

MARAGLIANO. Gazzetta degli Ospedali, 1897, n. 154.

NETTER. Soc. méd. des Hôpitaux, 17 avril 1891.

NEUENKIRCHEN. Inaug. Dissert., Dorpat 1888.

PATELLA. Atti Congresso Medic. inter., Pisa 1901.

PATELLA. Policlinico, 1902.

PATELLA. *Sulla morfologia degli essudati.* Siena, Nuova Tipogr., 1903.

PACE. *Obietto e limiti della crioscopia clinica.* Napoli 1903.

PRIMAVERA. Manuale di Chimica e Microscopia clinica. Napoli, 1880.

PICKARDT. Berl. klin. Wochenschr., 1897, p. 844.

QUINCKE. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1882, p. 580.

RUNEBERG. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1883.

REUSS. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1881.

RIVA. *Malattie della pleura.* Tratt. ital. di patol. e terap., vol. III, p. II, Milano, Vallardi.

RAVAUT. Thèse de Paris, 1901.

RIVALTA. Riforma medica, vol. II, 1902.

ROSENBACH. Bresl. ärzt. Zeitsch., 1882.

RANSOM. The Practitioner, 1890.

RIEDERT. Deuts. Archiv f. klin. Med. 1895. Vol. 54.

SIMONELLI. Nuova Riv. clin. terap., 1901.

SENATOR. Charité Annalen, 1883.

SICARD. *Le liquide céphalo-rachidien.* Paris, Baillère, 1899.

SELLIER. Soc. de Biol., 1902, p. 195.

TALMA. Zeitschr. f. klin. Med., XXVI, 1895.

WASSILI SUNIN. Abhandl. a. d. Med. Klin. z. Dorpat, 1893.

WIDAL e RAVAUT. Congrès de la tuberculose. Août, 1901.

WIDAL e RAVAUT. Soc. de Biol., 30 juin 1900 e Soc. de Biol., 1901-902-903.

WOLF. Deutsch. medic. Wochensch., n. 16, 1902. Zeitsch. f. klin. Med. 1901.

ZIEGLER. Trattato di anatomia patologica, II ediz., 1882-83.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Sull'anasarca acuto nella malaria recente

Studio clinico del prof. dott. FERRUCCIO SCHUPFER
Docente di patologia speciale medica dimostrativa e di neuropatologia. I° Aiuto di clinica incaricato di terapia clinica. Medico primario negli Ospedali di Roma.

Che nei malarici cronici, con grande tumore di milza e di fegato, possano, anche indipendentemente dagli accessi febbrili, svilupparsi edemi in varie parti del corpo, è cosa nota, e da porsi in relazione collo stato di cachessia, che in alcuni casi raggiunge gradi veramente notevoli.

Pochissimo noti sono invece quei casi di anasarca acuto, che, indipendentemente dalla nefrite acuta o cronica, si manifestano in individui che da poco tempo dimorano in località malariche, e che furono poco tormentati dalle febbri.

Il Concato nel 1873 riportò il caso di un uomo di 45 anni, alcoolista, dissoluto, esposto frequentemente alle intemperie, il quale prese la malaria, ed in seguito ad una azzuppatura presentò diarrea, edemi alle gambe ed al dorso delle mani, orine scarse, con traccie di albumina e pallore della cute. Con buon trattamento migliorò; ma poi, essendo ritornate le febbri, ricomparve anche l'edema al petto, che si estese al tronco, agli arti, alle pleure ed al peritoneo. Le orine questa volta non contenevano albumina. Poi divenne poliurico e guarì.

Nonostante il tumore splenico il Galvagni dice che in tal caso il nesso fra l'anasarca e la malaria non risulta chiaro, e noi stessi crediamo che non sia giustificato l'aggiuntivo di malarica ad una febbre per il solo fatto che si presenta in un malarico.

Il Galvagni nella sua bella memoria sopra l'idrope anasarca essenziale riporta anche un caso del Brossier di un malarico in cui, in seguito a cause reumatizzanti, si manifestò un anasarca che, cominciato dai piedi, si estese a tutto il corpo, tranne che alla faccia. Anche qui l'orina non conteneva albumina.

Il Griesinger fece rilevare la differenza che passa fra anasarca acuto da malaria ed anasarca da cachessia palustre specialmente per quel che riguarda la prognosi che è favorevole nel primo, sfavorevole nel secondo.

Anche il Roux, il Colin ed altri parlano, ma molto brevemente, dell'anasarca acuto dei malarici, ed il Keefe, il Negel, il Riehl, il Fuchs ed il Matas, descrissero casi di edema acuto circoscritto, in cui però il nesso causale colla malaria non risulta molto chiaro, in quanto questa non era più in atto e talora era cessata da molti anni. Solo in uno dei casi del Keefe l'edema scomparve coll'uso del chinino, ed in quello del Matas si presentava con andamento intermittente sempre alla stessa ora.

Il Kelsch e Kiener ne parlano un po' più diffusamente. Essi osservarono che talora, dopo i primi accessi febbrili, ma generalmente in periodi più avanzati, e particolarmente dopo febbri gravi ed adinamiche, si sviluppa, in individui spossati dalle fatiche e dalle privazioni, una cachessia acuta caratterizzata dall'anemia globulare rapida e profonda, dalle lesioni viscerali, dall'attacco brusco dell'innervazione, dal decadimento rapido e profondo della nutrizione, dall'idroemia e dall'idropisia acuta, dalle emorragie multiple, dai flemmoni e dalla gangrena. Come cause occasionali si hanno le impressioni di freddo, le brusche variazioni di temperatura, la debolezza improvvisa del cuore, le congestioni determinate dagli accessi. Talora l'idrope colpisce a mo' d'epidemia le truppe in marcia.

I globuli rossi discendono ad un quinto o ad un sesto del loro numero normale, la tinta della cute è terrea, le mucose anemiche, talora vi è ittero emafeico. Si ha sonnolenza continua, con sogni molesti, cefalea intensa, estrema prostrazione delle forze, andatura vacillante, vertigini, tendenza a svenimenti ed a sincopi, anestesie parziali, paralisi, tremori coreiformi, dolori vaghi agli arti. Il polso è piccolo, irregolare, depressibile, sul cuore e sui vasi del collo si hanno soffii anemici. La respirazione è corta, ansante ed accompagnata da tosse grassa; vi è molta sensibilità per il freddo, inappetenza, feci poco colorate spesso diarroiche, meteorismo. Il fegato e la milza son tumidi, le secrezioni cutanee spesso sospese, le orine scarse, fortemente emafeiche spesso albuminose, talora con sangue. In mezzo a tutto ciò si manifesta bruscamente, ed indipendentemente da lesioni renali un anasarca generale che comincia dalle gambe, e che alla fine, può dar luogo anche a versamenti nelle cavità sierose, specie all'ascite.

Generalmente in seguito a sudori, o diarree profuse l'idrope migliora, ma in suo luogo si hanno emorragie multiple, specie sottocutanee e gengivali, epistassi, ed emorragie dalla mucosa gastro-intestinale e bronchiale, cui si possono associare parotiti, eresipela, escare al sacro, suppurazioni delle sierose e gangrena in diverse parti del corpo, specie alla bocca. La febbre si presenta solo a lunghi intervalli, senza brividi di freddo, e con calore poco accentuato. Talora essa assume un andamento etico, con sudori notturni. Qualche volta coll'accesso febbrile, o sotto l'influenza del raffreddamento, l'anasarca recidiva.

L'idrope dura qualche giorno o qualche settimana, e può causare la morte sia per edema della glottide o dei polmoni, sia per le emorragie, o per le complicazioni, o per un accesso pernicioso intercorrente.

Il Mannaberg dice che nella malaria gli edemi non sempre sono l'espressione di una cachessia cronica. Talora si vede dopo una serie di accessi comparire un edema più o meno intenso, il quale dopo pochi giorni, collo scomparire della febbre retrocede. Ciò accade più facilmente nei bambini; ma talora anche negli adulti.

Il Rem-Picci accenna al fatto che talora in seguito ad infezioni malariche febbrili in individui non ancora cachettici si può presentare un edema acuto e generalizzato di alto grado, simile a quello della nefrite acuta, e dice che i medici che esercitano nelle Paludi Pontine sostengono che ivi tali casi non sono molto rari e si presentano al cominciar dell'inverno e spesso in seguito ad influenze

reumatizzanti ben constatate. Però nell'unico caso, che il Rem-Picci riporta molto succintamente, di anasarca senza albuminuria, la milza era enorme, indizio certo di cachessia cronica.

Anche il Marchiafava ed il Bignami vi dedicano poche righe. Essi dicono che in alcuni casi la cachessia si manifesta rapidamente dopo una *grave* infezione che durò poche settimane o mesi; ed allora si ha notevole anemia, colorito tra il pallido ed il terreo, edemi, prostrazione generale, debolezza del cuore, invincibile apatia, emaciazione, emorragie, specie gengivali, dispepsia, diarrea, ittero, albuminuria, ecc. Secondo loro, come anche secondo il Tomaselli, la cachessia acuta si ha più frequentemente in persone che da poco vennero da regioni sane in regioni malariche.

Infine recentemente il Carducci rese noto il caso di una bambina di anni 6 la quale in pieno benessere fu presa da febbri malariche a tipo misto (forme estive e forme quartanarie) poi dopo 2-3 giorni divenne edematosa, con orina scarsa, vomito e diarrea. Dopo 14 giorni di tale stato l'orina esaminata non presentava albumina, ma era ricca di cilindri granulosi e ialini, la pressione sanguigna era aumentata, il primo tono cardiaco sdoppiato alla punta, il secondo rinforzato sull'aorta. Coll'uso del chinino la febbre cadde e con opportune cure diaforetiche e dieta lattea l'edema scomparve, l'orina si fece abbondante, i cilindri scomparvero mentre si notò transitoriamente una traccia di albumina e l'inferma dopo un mese guarì completamente. Il Carducci ritiene che in questo, come forse anche nei casi di così detto edema essenziale da malaria, si tratti di vere nefriti latenti senza albuminuria.

Come ben si vede i vari autori in generale sorvolano sopra l'anasarca acuto malarico, nè ciò ch'essi dicono corrisponde sempre a quello che a noi fu dato di osservare nella nostra pratica ospitaliera e clinica: crediamo perciò di colmare questa lacuna col descriverne alcuni casi, che faremo seguire da poche considerazioni cliniche e patogenetiche.

Osservazione I. — Z..... V....., di anni 41, da Ortezzano (Ascoli), contadino. Non ha eredità nervosa, nè alcoolica, nè artritica. Nessuno di sua famiglia soffrì di edemi. Egli da bambino ebbe il morbillo, del quale guarì senza complicazioni. Non è nè bevitore, nè fumatore e non ebbe mai malattie veneree. Abitò sempre in ambienti abbastanza sani; ma per il suo mestiere fu sovente esposto alle intemperie, e spesso dormì in campagna all'aperto. Da bambino fu nutrito in modo deficiente, ma in seguito la sua alimentazione, composta di farinacei, legumi e pane di granturco, non fu mai molto scarsa. L'infermo lavorò sempre molto, fino all'ottobre 1900 nel suo paese natio, dove non c'è malaria, poi venne a Civitanova dove stette bene fino ai primi di dicembre, sebbene nel novembre si fosse esposto a pioggie frequenti. Ai primi di dicembre fu improvvisamente, verso mezzogiorno, preso da brividi di freddo, che si prolungarono per 2-3 ore; seguitò a lavorare fino a sera, e tornato a casa mangiò con poco appetito sentendosi la febbre, che cessò verso la mezzanotte con scarso sudore. Il giorno dopo era un po' stanco e prese del chinino. Due giorni dopo la febbre si ripresentò con brividi di freddo; durò 2-3 ore e poi si dileguò con sudore più abbondante.

Questa volta non prese chinino; ma dopo 2-3 giorni la febbre si ripetè, ed essendogli diminuito l'appetito, riprese il chinino; ma intanto era sopraggiunta la diarrea (6-7 scariche nelle 24 ore di feci liquide con muco; ma senza sangue),

che durò due giorni, dopo i quali notò lievi edemi agli arti inferiori. L'infermo cominciò a sentirsi stanco, i suoi compagni gli dissero che impallidiva e dimagriva a vista d'occhio, ed a mano a mano gli edemi si diffusero agli arti inferiori ed all'addome, sempre però più pronunciati alla sera che non al mattino. Le orine erano divenute più scure; ma, a dire dell'infermo, la loro quantità non era diminuita. Seguitò a lavorare fino al 26 dicembre; ma poi, sentendo che la debolezza e gli edemi aumentavano, ricorse all'ospedale. Durante quest'ultimo periodo non ebbe mai sudori. All'ospedale si notò un anasarca diffuso a tutto il corpo, tranne che alla faccia ed alle braccia, orine abbastanza abbondanti, senza albumina, o solo con traccie della medesima. Fu posto a dieta prevalentemente liquida (latte e minestre), e gli furono fatte iniezioni di ferro, arsenico e stricnina, in seguito alle quali l'edema a poco a poco scomparve, l'appetito migliorò ed i disturbi intestinali non si presentarono più. Invece il 29 dicembre ed il 6 gennaio ebbe due nuovi accessi febbrili, accompagnati da scarsi brividi e scarso sudore. Uscito dall'ospedale debole e macilento, ma senza edemi, tornò a lavorare a Civitanova; ma dopo due giorni fu ripreso da febbre leggera, che s'iniziò senza brividi, durò poche ore e scomparve senza sudore. Il 1° febbraio ebbe un secondo accesso cogli stessi caratteri del precedente, e l'anoressia ricomparve accompagnata da debolezza sempre più forte; ma non da disturbi intestinali. Dopo 2 3 giorni i piedi erano di nuovo edematosi, cosicchè il 2 febbraio fece ritorno all'ospedale.

L'infermo in tutta questa malattia non ebbe mai cefalea, nè vertigine, nè sonnolenza, nè tremori, nè tendenza a svenimenti, nè tosse, nè dolori agli arti, nè emorragie dalle mucose o dalla pelle.

Dice di non aver iperestesia per il freddo, tuttavia appena viene un po' scoperto si mostra molto contrariato.

Esame obbiettivo (4 febbraio 1901). — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari poco sviluppate e flaccide, pannicolo adiposo scarso, cute e mucose molto pallide. Esistono piccoli gangli, duro elastici all'inguine, all'epitroclea ed al collo; essi sono di forma allungata, non dolenti alla palpazione. Si notano edemi agli arti inferiori, che si estendono fino alla metà della gamba. L'infermo può tenere qualunque posizione, non è affannato. Lingua leggermente impatinata. Non vi è cianosi, nè ripienezza abnorme delle vene del collo. Respirazione costo-addominale. Nulla all'esame dei polmoni, se si eccettua una certa asprezza del murmure vescicolare. Non vi sono segni di versamento liquido nelle cavità pleuriche.

La punta cardiaca batte al 4° spazio intercostale, poco all'indentro della papilla mammaria, e l'urto è discretamente valido. L'area di ottusità relativa si trova nella parasternale alla 3ª costola, ed a destra, nel 4° spazio intercostale, sorpassa di circa un dito trasverso la linea marginale dello sterno. All'ascoltazione sulla punta si ode il primo suono parafonico, prolungato, quasi soffiante, il secondo netto. Sulla sede d'ascoltazione della polmonare il primo suono è normale, il secondo molto accentuato. Sulla sede d'ascoltazione delle valvole aortiche il secondo tono è accentuato, ma meno che sulla sede delle valvole polmonari. Facendo camminare un po' a lungo l'infermo il cuore destro si trova un po' meno dilatato, il 1° suono alla punta diviene più netto, e durante la espirazione è sdoppiato. I toni polmonare ed aortico non mutano. Il polso alla radiale è molle, e di media frequenza. Le arterie periferiche sono un po' dure al tatto.

Non esistono segni di ascite. Il margine superiore del fegato è nei suoi confini normali, il suo bordo si trova nella mammillare a mezzo dito al disotto dell'arcata ipocondriaca; esso si palpa un po' indistintamente: è liscio e pochissimo aumentato di consistenza.

La milza arriva in alto nella linea ascellare media al margine superiore dell'ottava costola, in avanti giunge quasi alla linea mammillare, in basso sorpassa di mezzo dito l'arcata ipocondriaca. Essa ha margine liscio, un po' arrotondato e lievemente aumentato di consistenza.

Stomaco nei confini normali.

Peso del corpo kg. 54.600.

Orina abbondante, gialla, un po' torbida, acida, con tracce appena apprezzabili di albumina, senza zuccaro, nè indacano. Il sedimento è fioccoso, bianco e costituito da scarsi leucociti e globuli rossi.

4-8 febbraio. - Il malato fu sempre apirettico, solo ieri alle 3 pom. la temperatura salì a 37. 2.

Le pulsazioni furono 58-64-88 ogni minuto, gli atti respiratori 16-20. L'appetito fu discreto e fu posto a vitto ordinario. Gli edemi andarono diminuendo, ed ora sono quasi scomparsi. Non ebbe nè brividi di freddo, nè sudori. Ebbe ogni giorno 1-2-3 scariche abbondanti, semi-solide, giallo-brunastre, senza sangue. Il giorno 6 il peso era già disceso a kg. 52 300. Le orine furono emesse in quantità di 1730-1630-2340 cmc., con una densità di 1013-1017, colorito giallo, reazione debolmente acida, con poco indacano, senza urobilina, nè zuccaro, nè pigmenti biliari. Colla reazione dell'Heller e con quella dello Spiegler si misero in evidenza traccie minime di albumina. Si aveva la reazione della nucleoalbumina e della serina; ma dubbia quella della globulina. Il sedimento biancastro, fioccoso, scarso, era costituito da qualche leucocito, qualche globulo rosso, filamenti di muco, qualche cilindroide e cristalli di ossalato e fosfato neutro di calce. Ripetute volte si fece camminare un po' a lungo l'infermo (circa un'ora) all'aria aperta, di mattina presto, con una sola coperta sulle spalle, mentre la temperatura era molto rigida, ma non si notò aumento dell'albuminuria, nè degli edemi, sebbene il malato provasse freddo intenso.

8-15 febbraio. — Il giorno 9 la temperatura, alle 3 pom., fu 37. 1, il 10 si ebbe un accesso febbrile, iniziatosi alle 3 pom. senza brivido di freddo, che raggiunse il massimo di 38. 3 alle 6 pom. e l'apiressia alle 6 ant. dell'11. Esso si ripetè il giorno 12, raggiungendo i 38. 8 alle 6 pom., il 13 raggiungendo i 37. 6 ed il 14 arrivando a 38. 9. Solo il giorno 12 si ebbe brivido di freddo; ma non si notarono mai sudori durante la defervescenza febbrile. Stamane l'infermo è apirettico e si somministrano gr. 3 di chinino. In questo periodo il malato ebbe 2-3 scariche poltacee ogni giorno, gli edemi continuarono a diminuire ed ora essi si notano lievissimi al malleolo di destra. Le pulsazioni oscillarono fra 68-72-76-92, gli atti respiratori fra 16 e 24. L'esame del sangue fece notare numerose amebe apigmentifere (estivo-autunnali) L'orina del giorno (8 ant.-8 pom.) fu divisa da quella della notte (8 pom.-8 ant.). La prima fu emessa in quantità di 1200-910-1000-1400-850 790, la seconda rispettivamente 1050-1500-1100-1180-1020 940, ossia per lo più, ma non costantemente, la diuresi fu maggiore di notte che di giorno. La densità oscillò fra 1014-1020, in generale un po' maggiore nelle orine del giorno, la reazione per lo più neutra, il colorito giallo rossastro. Non si ebbe mai presenza di zuccaro, di pigmenti biliari e per lo più anche di indacano, di cui solo oggi si nota una discreta quantità. L'urobilinuria fu solo in relazione cogli accessi febbrili. L'albumina fu sempre trovata in traccie minime, che aumentarono un poco nelle orine della notte dal 13 al 14 e nelle orine di oggi. Non si ebbe mai acetonuria.

15-20 febbraio. — Il malato fu sempre apirettico e continuò a prendere gr. 2 di chinino al giorno. Il peso corporeo il giorno 16 fu kg. 53. 300 Le pulsazioni oscillarono fra 60-68, gli atti respiratori fra 16 e 20. Il malato ebbe due scariche semi-solide ogni giorno. Gli edemi sono totalmente scomparsi. Il malato dalle 8 ant. del 15 alle 8 ant. del 16 emise 3050 cmc. di urina, con densità 1017. Dalle 8 ant. alle 4 pom. del 16 emise 500 cmc. di orina con P. S. 1020. A quest'ora gli fu praticata una iniezione endovenosa di 950 cmc. di soluzione di cloruro sodico al 0. 90 $^0/_0$. Il malato fino alle 8 pom. emise 240 cmc. di orina, con densità 1024, e dalle 8 pom. alle 8 ant. del 17 1050 cmc., con densità 1018. L'albuminuria e l'urobilinuria non aumentarono dopo la trasfusione. Dalle 8 ant. del 17 alle 8 ant. del 18 emise poi 1560 cmc. di orina, con P. S 1019; il giorno dopo 2600 ed oggi 1540. L'albumina è da ieri scomparsa. Persiste l'urobilinuria. Il malato oggi esce dalla clinica.

Osservazione II. — A... G.., di anni 27, da Torre Orsina (Spoleto), bracciante. Nulla d'importante dal lato ereditario per quel che riguarda edemi, ar-

tritismo, sifilide, alcoolismo, ecc. Da bambino soffrì di carie al calcagno destro, che guarì solo all'età di 16 anni. A 14 anni ebbe il morbillo, ma senza complicazioni; a 18 anni l'influenza. Fino a 20 anni guidò le pecore al pascolo. da questo tempo fino ad ora ogni anno dall'ottobre al giugno viene a guidare i buoi nella campagna romana, dove però non contrasse mai le febbri malariche. Il 15 ottobre 1900 ritornò a Maccarese e poi a Santa Severa, dove stette bene fino alla metà di novembre, quando fu preso da febbri che incominciavano con brividi di freddo, duravano 9-10 ore, e cessavano senza sudore. Gli accessi si ripeterono per 10-12 giorni consecutivi, allora ricorse all'ospedale di Civitavecchia, dove gli fu dato chinino per bocca e per iniezione, e le febbri scomparvero. Stette poi bene per 8 giorni; ma poi gli accessi ricomparvero a tipo quotidiano. Prese un po' di chinino, ma senza risultato, anzi egli dice che quando nella notte prendeva il chinino alla mattina dopo aveva diarrea (3-4 scariche liquide). Risulta però che la diarrea si presentò anche indipendentemente dal chinino, e che essa, a suo dire, era anche favorita dai cibi liquidi. Poco dopo di questa recidiva notò edema al pene, che poi si diffuse alle gambe ed al tronco, rispettando però le braccia e la faccia. Dopo 7-8 giorni, un dopopranzo, dopo avere abbondantemente mangiato maiale, pane ed aranci, fu preso da vomito, e poi da febbre intensissima, per modo che dovette ricorrere all'ospedale di Santo Spirito (26 dicembre). Quivi fu notato un intensissimo anasarca, ed essendogli stato somministrato un purgante e del chinino per iniezione e poi per bocca, la diarrea, che da due giorni era scomparsa, si ripresentò intensa. Si deve però notare che al suo ingresso all'ospedale la temperatura era alle 9 pom. di 38°. Il 27 fu apirettico; ma il 28 ricominciò a febbricitare ed alla sera la temperatura risalì a 39.1. Il 29 mattina fu apirettico ed alla sera, nonostante il chinino, ebbe 38.4. All'esame del sangue furono riscontrate forme malariche apigmentifere (estivo-autunnali). Nei giorni successivi fu sempre apirettico. La febbre si iniziava con brividi intensi. Il 31 dicembre furono notate tracce di albumina nell'orina.

Durante la sua malattia, se si eccettua qualche dolore di ventre, non ebbe mai dolori, nè parestesie, in alcuna parte del corpo. L'appetito non gli venne mai meno, anzi in questi ultimi tempi andò notevolmente aumentando. In questi ultimi mesi non si espose mai a cause reumatizzanti, nè soffrì mai il freddo. Dei suoi compagni di lavoro molti avevano avuto ed avevano le febbri, ma nessuno era divenuto edematoso.

Un fatto importante da notare è che, quando fu ripreso dalle febbri, le punte delle dita a mano a mano divennero biancastre, e tali macchie andarono crescendo fino ad ora. Fin da bambino egli ha macchie di vitiligine agli organi genitali.

Si nutrì sempre di polenta, pane, minestre ed erbe, e si alimentò sempre sufficientemente. Non è bevitore, nè fumatore, nè sifilitico. Fin da piccolo ebbe orrore del freddo e con difficoltà sudava. Da quando ha la febbre sudò solo una volta. Pare che l'orina sia stata sempre limpida ed abbondante. È di carattere piuttosto irascibile, ma non ebbe mai manifestazioni nervose importanti.

Esame obbiettivo (4 gennaio 1901). — La gamba destra è di 9 cm. più corta della sinistra, ed il suo calcagno presenta i relitti dell'osteoperiostite sofferta. Le masse muscolari sono poco sviluppate, il pannicolo adiposo è scarso, il colorito della cute terreo anemico, le mucose visibili pallidissime Esistono piccoli gangli linfatici rotondi, duro elastici, non dolenti alle regioni inguinali, epitrocleari, laterali del collo e sottomascellari da ambo i lati. Esistono edemi discreti negli arti inferiori, nell'addome ed un po' meno sul torace. L'infermo non è affannato, nè cianotico, e non si lamenta di speciali disturbi. Lingua leggermente impatinata. Le giugulari esterne non sono turgide. Nulla di anormale all'esame degli organi respiratori, solo alla base dei polmoni si odono scarsi rantoli a medie bolle non risonanti. Non esiste idrotorace.

L'aia cardiaca non presenta nulla di notevole all'ispezione, l'urto della punta è a mala pena visibile nel V spazio intercostale, un po' all'interno della papilla mammaria. L'area di ottusità relativa nella parasternale arriva alla terza costola, ed a destra non va al di là della linea marginale dello sterno. Alla punta il 1° suono si ode un po' parafonico, il 2° normale, sul centrum cordis il 1° è netto,

il 2° squillante, sulla sede d'ascoltazione della polmonare il 2° tono è un po' accentuato e sdoppiato. Sulla sede d'ascoltazione delle valvole aortiche il 2° tono è rinforzato e squillante.

L'addome è un po' tumido, colla cicatrice ombelicale stirata in senso trasverso. Esso non è dolente alla palpazione e non vi sono segni di ascite.

Il fegato è nei suoi confini normali; ma non si palpa.

Il margine superiore della milza nella linea ascellare media si trova al VII spazio intercostale, il margine anteriore arriva alla linea ascellare anteriore, il polo inferiore è circa a livello dell'arcata ipocondriaca.

I confini dello stomaco sono fisiologici.

L'esame del sistema nervoso non fa rilevare alcuna alterazione per rispetto alla motilità, alla sensibilità, ai disturbi trofici o vasomotori. Solo i riflessi patellari sono molto esagerati, ma non esiste clono del piede. Sulle zone di vitiligine, che si riscontrano sulla faccia dorsale della prima falange di tutte le dita delle mani, e sulla faccia interna dei pollici, si nota una lieve, ma evidente ipoestesia tattile e dolorifica, ma non termica.

Orina abbondante, chiara, leggermente acida, senza albumina, nè zucchero. Esame del sedimento negativo.

4-14 gennaio. Il malato il giorno 4 fu apirettico, il 5 ebbe una lieve elevazione di temperatura di 37. 2, il 6, 7, 8 e 9 fu apirettico, la temperatura raggiungendo solo un massimo di 37. Il giorno 10, senza brividi di freddo, la temperatura alle 3 pom. cominciò a salire e raggiunse un massimo di 39. 2 alle 9 pom., e ridiscese a 36. 3 a mezzogiorno dell'11; ma poco dopo, senza sensazione di freddo, risalì a 39. 3 alle 9 pom., ed oscillando fra 38. 4 e 39. 2 essa si protrasse fino alla mezzanotte del giorno 12, in cui scese a 37. 2. Si mantenne press'a poco a questa altezza fino al mezzogiorno, poi alle 3 pom. risalì a 38. 2 e gradatamente discese fino a raggiungere stamane i 37. La defervescenza febbrile non fu accompagnata da sudore, tranne ieri mattina in cui il malato sudò piuttosto abbondantemente. Durante la febbre non si ebbero fenomeni degni di nota, se si eccettua una lieve pesantezza al capo, e modica cefalea. Le pulsazioni, nei momenti di apiressia, oscillarono fra 64 e 68, durante la febbre fra 104 e 108. Gli atti respiratori furono circa 18 nell'apiressia; 24 durante la febbre. All'esame del sangue si riscontrò discreto numero di forme ameboidi apigmentifere (estivo-autunnali). Nei primi giorni di apiressia si ebbe diarrea (6-10 scariche al giorno) accompagnata da tenesmo rettale. Le feci o liquide, o semisolide contenevano muco e sangue in discreta quantità. Non erano però accompagnate da dolori addominali. Questi disturbi intestinali cominciarono a migliorare il giorno 8, ed il miglioramento continuò, nonostante la recidiva della febbre, tanto che il giorno 12 si ebbe una sola scarica semisolida, senza muco, nè sangue. L'appetito si conservò sempre ottimo. Gli edemi fin dal primo giorno cominciarono a diminuire, ed anche durante i giorni di piressia il miglioramento continuò, tanto che ora sono quasi scomparsi. Fu mantenuto sempre a vitto ordinario coll'aggiunta di un litro di latte; non gli fu dato chinino. Il peso il giorno 10 fu di kg. 49. 800. Le macchie di vitiligine continuarono ad estendersi, ed altre ne comparvero, specie nei giorni della febbre, alla regione del polso e sulla faccia dorsale delle mani e delle dita, quasi simmetriche dai due lati. Le orine oscillarono fra 2000-3100 3500 cmc., con una densità di 1013-1010-1009, non contennero mai nè albumina, nè altri elementi anormali.

14-22 gennaio. L'infermo ebbe ancora tre piccoli accessi, i quali furono accompagnati da brividi di freddo, e cessarono con sudore profuso. L'infermo ebbe 1-3 scariche al giorno, di aspetto normale. Gli edemi sono scomparsi. Le orine oscillarono fra 1000-1800, con una densità di 1025 1018 e non contennero nulla di anormale.

4 febbraio. Il malato esce dalla clinica con un senso di benessere subbiettivo, sebbene sia ancora un po' pallido. In questi ultimi giorni fu sempre apirettico e prese gr. 1 di chinino al giorno, e 10 gocce di liquore arsenicale del Fowler. Il peso il giorno 29 gennaio fu di kg. 50. 900. I disturbi intestinali non sono più ricomparsi, e così pure gli edemi. All'esame del cuore si riscontrano su tutti

gli orifizi toni netti. La milza non arriva all'arcata ipocondriaca, e non si palpa. Le macchie di vitiligine si son fatte meno marcate, e spiccano meno sul colorito del dorso delle mani, che è tutto meno pigmentato di quando il malato entrò in clinica.

Osservazione III. — L... F...., d'anni 50, da Castobuti (Teramo), contadino, celibe. Nulla di notevole dal lato ereditario per rispetto a sifilide, alcoolismo, artritismo, edemi, malattie nervose, ecc. Il L. non ebbe gli esantemi dell'infanzia, e stette sempre bene fino alla malattia presente, nonostante lavorasse molto. Non commise mai eccessi dietetici; non è bevitore, nè fumatore, non ebbe mai malattie veneree. Si nutrì sempre bene; ma quasi esclusivamente di patate, polenta, fagiuoli, erbaggi. Abitò sempre in luoghi asciutti, ben riparati dalle intemperie; però a queste fu spesso esposto in campagna. Non fu mai in particolar modo molestato dal freddo. Nel luglio 1900 si recò a Montalto, presso Civitavecchia, località malarica, ed il 27 dello stesso mese fu preso da cefalea, debolezza generale e febbre, che non fu preceduta da brividi di freddo. Prese subito gr. 1 di chinino e la febbre cessò con sudore piuttosto profuso, poi tornò al lavoro. Dopo 9 giorni la febbre si ripresentò cogli stessi caratteri, ed anche questa volta fu vinta col chinino. Allora si recò vicino a Roma a Campo di Bove, e dopo 15 giorni ebbe un altro accesso simile ai precedenti, per il quale prese gr. 1 di chinino. Il 15 settembre ebbe un nuovo accesso, preceduto da brividi di freddo. Prese un altro grammo di chinino; ma il giorno dopo non ebbe appetito e fu assalito da dolori intestinali e tenesmo rettale. La mattina appresso prese l'olio di ricino, ed emise feci commiste a sangue. I disturbi intestinali durarono 7-8 giorni, poi scomparvero e ritornò l'appetito. Stette senza febbre per più di un mese, durante il quale però ogni tanto era ripreso da tenesmo rettale ed emetteva feci sanguinolente. Alla fine di ottobre ebbe un nuovo accesso febbrile, non preceduto da brividi di freddo che cessò con scarso sudore. Prese il chinino; ma i disturbi intestinali si accentuarono. Continuò ciò nonostante a nutrirsi come al solito di riso, patate ed erbe e tornò al lavoro. Il 20 novembre ebbe un accesso leggerissimo, per cui non prese neanche chinino, ma che si ripetè ogni 8-10 giorni. Non fece alcuna cura; ma il 23 dicembre nel coricarsi si accorse di avere i piedi un po' edematosi. Egli dice che nei giorni precedenti era stato esposto in campagna al freddo ed alla pioggia; ma che non ne aveva risentito molestia. Gli edemi in 3-4 giorni si diffusero agli arti inferiori, al tronco ed al viso, ma non alle braccia; e siccome non stava a letto, essi erano più forti alla sera. Senza fare alcuna cura, neanche dietetica, gli edemi, dopo una settimana, scomparvero, prima dalla faccia, poi dal tronco ed infine dagli arti inferiori In quei giorni non ebbe febbre, non sudò mai e le orine erano diminuite di quantità. Persistevano i lievi dolori addominali con scariche frequenti, scarse, contenenti muco e sangue. L'infermo lavorò per altri 8 10 giorni; ma poi gli edemi ricomparvero, associati a debolezza estrema, ed a diminuzione della diuresi. Non aveva però nè affanno, nè tosse, e solo di quando in quando veniva preso da leggere elevazioni di temperatura, che non eran accompagnate nè da brividi, nè da sudore. Siccome persistevano i disturbi intestinali, e gli edemi aumentavano, fece ricorso alla nostra clinica L'infermo dice che da più di un mese non prende chinino, che ha facile sonnolenza; ma non ha nè sogni, nè vertigine, nè tremori, nè svenimenti, nè dolori agli arti, nè emorragie, ecc. Ha spesso cefalea, inappetenza ed esagerata sensibilità per il freddo.

Esame obbiettivo (29 gennaio 1901). — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari poco sviluppate, pannicolo adiposo scarso, colorito della cute e delle mucose visibili eminentemente anemico. Nelle regioni inguinali si palpano numerosi gangli, della grandezza di un pisello o di una nocciuola, lisci, duro elastici, spostabili, non dolenti; qualcuno se ne palpa anche alla regione laterale sinistra del collo. L'infermo è anasarcatico; ma specialmente pronunciati sono gli edemi agli arti inferiori; invece il braccio sinistro non è edematoso e quello destro lo è solo alla spalla. Gli edemi alla faccia son più pronunciati sulle gote, mentre le palpebre sono poco edematose. L'edema è molle; ma alla faccia l'impronta

che lascia il dito che preme è meno marcata che nelle altre parti del corpo. L'edema è più pronunciato nelle parti più declivi. Lingua leggermente impatinata verso la base. Le vene giugulari non sono rigonfie.

All'esame degli organi respiratorî non si avverte altro che qualche rantolo secco inspiratorio ed espiratorio alla base dei due polmoni. La punta cardiaca si sente battere nel 4° spazio intercostale, in corrispondenza della papilla mammaria; alla percussione essa si trova sotto la 5ª costola nella linea mammillare. L'urto è poco valido, non accompagnato da fremiti. L'area di ottusità relativa trovasi nella linea parasternale al margine superiore della 3ª costola; a destra, nel 3° e 4° spazio intercostale, oltrepassa di circa mezzo centimetro il margine sternale. All'ascoltazione sulla punta e sul centro del cuore si odono due toni abbastanza netti; ma il piccolo silenzio è occupato da un rumore di soffio prolungato e dolce. Sulla sede d'ascoltazione delle valvole polmonari ed aortiche si ode ancora il soffio suddetto; ma oltre a ciò i suoni ed i toni sono molto accentuati.

L'addome è tumido, la cicatrice ombelicale è stirata in senso trasversale. La palpazione non risveglia dolore in alcun punto, però vi son frequenti borborigmi. Non vi è ascite. Il margine superiore del fegato è nei confini normali, il margine inferiore non si riesce a palpare; ma colla percussione lo si ritrova nella linea mammillare a due dita sotto l'arcata ipocondriaca. La milza arriva in alto nella linea ascellare media nell'ottavo spazio, in avanti alla linea ascellare anteriore, in basso all'arcata ipocondriaca. Non si palpa.

Non vi sono disturbi trofici della cute. Peso kg. 54.

Polso piccolo, compressibile, regolare, piuttosto raro (68 battute). Atti respiratorî 18. Temperatura 37. 2. All'esame del sangue rarissime forme terzanarie.

Orina 500 cmc., con densità 1018, giallo rossa, limpida, acida, con traccie di albumina, assenza di zuccaro, di pigmenti biliari e di urobilina, grande quantità d'indacano. Sedimento fioccoso, discretamente abbondante, biancastro, formato di cellule bianche, cilindri ialini di cui qualcuno contenente leucociti, frammenti di cilindri epiteliali, scarsissimi globuli rossi.

Feci fetidissime, liquide, con molto muco, ma senza sangue.

Il malato viene posto a dieta comune, cui si aggiunge un litro di latte.

29 gennaio-5 febbraio. Il malato fu sempre apirettico. Le pulsazioni oscillarono fra 60 e 68, gli atti respiratori fra 16 e 24. Il polso fu sempre piccolo e molle. L'orina fu emessa nella quantità di 500 300 400-450-240 cmc., con una densità di 1018-1019-1016 1020, di colorito giallo arancio, talora torbido, reazione acida o neutra, con tracce appena apprezzabili di albumina, che si mettevano in evidenza solo coi reattivi di Heller e di Spiegler, ma non coll'ebollizione e raramente coll'acido acetico e ferrocianuro potassico. Non è evidente la reazione della globulina, ma bensì quella della nucleo-albumina e della serina. Le tracce di albumina non aumentarono, neanche quando la quantità dell'urina discese a 240 cmc. Vi fu sempre assenza di zuccaro, di acetone e di pigmenti biliari, abbondante l'indacano nei giorni 30-31 e 1, scarso il giorno 2, scarsissimo il 3 4 e 5 febbraio. Il sedimento fu fioccoso ed abbondante, costituito da molti urati, da globuli bianchi e rari cilindri ialini, e da cristalli di ossalato di calcio.

Il malato ebbe 8-13-20 scariche alvine, quasi liquide, di colorito giallo bruno, talora con muco e sangue e residui di cibi non digeriti, accompagnate da lievi dolori intestinali, borborigmi, e tenesmo rettale. Non ebbe mai vomito; ma talora, come p. es il giorno 3, dei conati; non avvertì mai nè brividi di freddo, nè sudore Gli edemi aumentarono lievemente, specie al torace nei primi giorni; e comparve anche lieve idrotorace bilaterale, e leggera ascite. Ieri il malato ebbe un po' di affanno e di pesantezza al torace, che gli durò parecchie ore.

Fu mantenuto al vitto sopraindicato, inoltre gli fu somministrato del dermatolo, e gli furono praticate diverse iniezioni di caffeina. Il giorno 3 gli si dette gr. 1 di calomelano, che però in gran parte fu vomitato.

5-16 febbraio. L'infermo fu sempre apirettico, solo il giorno 9 ebbe una lieve elevazione di temperatura a 37. 2. Non ebbe brividi, nè sudori. Il polso oscillò

fra 76-88, gli atti respiratori fra 14 e 16. La diuresi andò sempre aumentando, e da 590 cmc. di orina, che furono emessi il giorno 6, si salì a 940-1140 1430-2935 3070, e dal giorno 13 le quantità furono 2190 1790 e 1200. La densità fu 1020-1011-1007. Le orine della notte furono divise da quelle del giorno, e fino al giorno 8 le prime furon emesse in quantità leggermente minore delle seconde, invece nei giorni 9-10-12 e 14 le orine della notte superarono di molto quelle del giorno. La densità talora fu proporzionata alla quantità delle orine; ma talora, anche a volume uguale, fu maggiore nelle une, talora nelle altre. Le tracce di albumina si continuarono ad osservare fino al giorno 13; esse erano un po' maggiori di giorno, sebbene il malato stesse a letto. Non si ebbe mai nè zuccaro, nè pigmenti biliari, nè urobilina nelle orine. L'indacano fu sempre scarsissimo. Il sedimento non fece vedere che qualche leucocito e qualche cellula vescicale.

Gli edemi aumentarono ancora fino al giorno 8, poi andarono rapidamente diminuendo, tanto che il giorno 12 gli edemi si potevan dire quasi scomparsi, sebbene la faccia continuasse ad essere un po' tumida. Il peso del corpo, che il giorno 8 era di kg. 54.700, il giorno 10 fu di kg. 50.600, il giorno 13 fu di kg. 44, ed il 16 di kg. 43 900. Il tenesmo e la diarrea però continuarono, le scariche alvine furono 10-12 nelle 24 ore, non contenevano sangue, e furon accompagnate da modici dolori addominali.

Nei giorni 6-12 l'infermo non poteva riposare bene in posizione supina, e verso sera, dopo mangiato, veniva preso da affanno con un po' di tosse, ma senza escreati, per cui doveva stare costantemente di fianco.

Tale stato durava fino alla mezzanotte, poi cessava e l'infermo poteva riposare discretamente bene nel resto della notte. Nei primi giorni ebbe spesso cefalea. L'area del cuore destro andò diminuendo di volume, e raggiunse la linea marginale dello sterno; il soffio sistolico però continuò colla stessa intensità, il secondo tono polmonare restò accentuato, quello aortico divenne normale. Facendo camminare l'infermo il soffio diminuiva d'intensità; ma non cessava, ed in tal modo diminuiva anche l'accentuazione del secondo tono polmonare. Il giorno 15 si fece una iniezione endovenosa di 950 cmc. di soluzione di cloruro sodico al 0. 90 °/₀₀, in seguito alla quale la diuresi aumentò notevolmente; ma si accentuò anche la diarrea ed il tenesmo. Gli edemi però non aumentarono.

Al malato nei giorni 6-7-8 si praticarono delle iniezioni di ergotinina, in seguito gli si dettero 8 pillole del Blaud al giorno. La dieta non fu variata.

16-28 febbraio. Il malato dal giorno 17 ebbe costantemente febbre intermittente, che si iniziava con o senza brividi nelle ore pomeridiane, raggiungeva il massimo verso le 9 pom. e cessava nella notte con non costante e scarso sudore. La febbre a giorni alterni era un po' più forte. L'esame del sangue fece vedere le forme malariche della terzana benigna. I massimi della temperatura furon nei singoli giorni 38, 37.1, 38, 37.3, 38 1, 37.8, 38.2 38.6, 38.8, 38.1. 38.6, 38.3. Le pulsazioni anche nei momenti di apiressia oscillarono intorno alle 100, gli atti respiratori tra 16 e 28. Si continuò la somministrazione delle pillole del Blaud, e negli ultimi giorni vi si aggiunse dell'anoselina Il giorno 17 si ripetè la trasfusione di siero artificiale e la diarrea aumentò (6 8-15 scariche) accompagnata da maggior tenesmo; e le feci tornarono liquide, con muco e talora con sangue; ma non furon molto fetide. Anche la debolezza andò crescendo.

Il malato il giorno 20 cominciò a notare anche senso di stiramento e di bruciore all'ano, ed il giorno 21 dolori verso la regione lombare, che si irradiavano all'ano ed agli arti inferiori, specie alla radice delle coscie. La pressione sui tronchi nervosi degli arti inferiori, e specialmente sui crurali, sul popliteo sinistro e sul peroniero dello stesso lato, risvegliava dolore all'infermo; che invece non si suscitava colla pressione sugli sciatici, sui nervi degli arti superiori, e sui rami del trigemino Sugli arti inferiori non si riscontrarono però disturbi della sensibilità, I riflessi non erano esagerati, i movimenti normali. Tali disturbi a poco a poco, in quattro giorni, cessarono colla semplice applicazione di suppositorî di belladonna ed oppio.

Le orine in questi giorni furono emesse nella quantità di 1280, 2285, 1420, 1540, 1510, 1260. 1185, 830, 965, 885, 920 cmc. La densità oscillò fra 1012, 1020.

La quantità emessa nella notte fu talora superiore talora inferiore, qualche volta press'a poco uguale, a quella emessa durante il giorno.

L'albumina ricomparve il giorno 17 sotto forma di tracce, che talora, nei primi giorni, si mettevano in evidenza solo col reattivo dello Spiegler. Il giorno 22 le tracce si fecero più evidenti nelle orine della notte, mentre negli altri giorni esse eran più evidenti nell'orina del giorno, e come tracce evidenti durano tuttora. L'indacano fu abbondantissimo il giorno 17, poi le sue quantità presentarono notevoli oscillazioni, che non sempre coincisero con quelle dell'albumina. Non si notò mai comparsa di zuccaro, di acetone o di pigmenti biliari nell'orina. Il sedimento, talora più scarso, talora più abbondante, era costituito da urati amorfi, cilindri uratici, qualche globulo bianco, epiteli delle vie urinarie inferiori.

Il peso del corpo il 23 febbraio fu kg. 43.300.

28 febbraio-18 marzo. Continuarono le elevazioni serotine di temperatura, ma che non furon precedute da brividi di freddo, e solo raramente furon accompagnate da sudore. Continuò la diarrea (8-10-15 scariche), le feci furono liquide, con muco, ma senza sangue, accompagnate da tenesmo e senso di stiramento doloroso all'ano ed ai testicoli. La faccia si mantenne sempre un po' tumida, gli edemi nelle altre parti del corpo non si notarono fino al giorno 14, in cui si avvertì leggero edema sulla regione malleolare e pretibiale, nonchè sul dorso e sulla regione anteriore del torace; edema che tuttora persiste. Il peso del corpo fu il giorno 10 kg. 43.700, il 18 kg. 46.

Il giorno 12 si ebbe lieve epistassi. L'esame del cuore non presentò variazioni. L'esplorazione rettale fece vedere una proctite ulcerosa: le ulcere a contatto dello speculo anale facilmente sanguinavano. Il giorno 17 si fece una iniezione endovenosa di circa un litro di soluzione fisiologica di cloruro sodico; essa fu iniettata a temperatura piuttosto alta e fu seguita da una elevazione di temperatura a 40.6. In seguito ad essa le scariche alvine furon più abbondanti e più frequenti, e la diuresi aumentò notevolmente. Gli edemi restarono invariati.

Il malato fu mantenuto alla dieta suindicata. Le orine furono emesse in quantità di 1035, 1090, 1075, 1130, 1510, 1880, 930, 640, 1010, 1270, 685, 830, 620, 450, 520, 595, 500, cmc., con densità 1014-1022. L'orina della notte fu spesso più abbondante di quella del giorno. La reazione fu acida, il colorito giallo rosso. Fino al giorno 5 si trovarono nell'orina tracce di albumina, più evidenti nelle orine del giorno, poi l'albumina scomparve, nè si ripresentò, neanche quando la diuresi fu scarsissima. Non si notò presenza di zuccaro, nè di pigmenti biliari, nè di acetone. L'indacano ora fu scarso, ora assai abbondante, anche quando non c'era albuminuria. Nel sedimento nulla di notevole.

18 marzo-8 aprile. Continuarono le leggere, ma non costanti elevazioni serotine di temperatura. La diarrea, piuttosto profusa e con tenesmo, durò fino al 30 marzo; ma poi, in seguito a giornalieri enteroclismi di soluzione di nitrato d'argento, essa a mano a mano cessò quasi completamente. In tutto questo periodo si era sospesa la somministrazione di ogni altro medicinale. L'esame del cuore fa notare i soliti fatti, il polso è meno molle e di media frequenza. Fino a circa il 31 marzo si notarono lievi edemi molli agli arti inferiori. Però anche all'addome ed al tronco si avvertiva una certa pastosità della cute, tanto che con una forte pressione vi si lasciava l'impronta digitale. Sulla faccia invece, che sembrava più edematosa del resto del corpo, la pressione digitale lasciava una impronta appena percettibile. Col migliorare però dei disturbi intestinali anche gli edemi scomparvero, tranne l'edema duro della faccia. Il peso del corpo il 24 marzo fu di kg. 46.200, il 31 marzo kg. 44.800. La diuresi fu di 885, 900, 700, 1000, 900, 1700, 1800, 1700, 1900, 1700, 1600, 1300, 1100, 1400, 1800, 2000, 1500, 1700, 1100, 1400 cmc. di orina, con densità 1013-1018, giallo rossastra, acida, senza albumina, nè altri elementi anormali. Il 23 ed il 24 marzo si fecero sotto la cute dell'addome delle iniezioni di 2 mmgr. di arseniato di sodio, ma nel punto dell'iniezione non si produsse edema. L'esame del sangue per la malaria riuscì sempre negativo.

8 aprile-30 maggio. Il malato esce dalla clinica. Dal 9 aprile fu sempre api-

rettico, e, tranne nei giorni 9-11 aprile, in cui si notò un po' di tenesmo rettale, del resto non si ebbero più disturbi intestinali. La diuresi fu normale. Gli edemi non si presentarono più; ma sulla faccia ed un po' anche sul resto del corpo persiste un certo grado di edema duro.

Il peso del corpo il 14 aprile fu di kg. 46, il 20 aprile kg. 47.300, il 25 kg. 49, il 4 maggio kg. 52, il 18 maggio kg. 52.800, il 25 maggio kg. 51.200. Il 16 aprile si cominciò di nuovo la somministrazione della mistura del Baccelli, che fu benissimo tollerata e continuata fino ad ora.

Osservazione IV. — Di B... A..., di anni 4, da Alatri, proveniente da Maccarese, entra in clinica il 7 dicembre 1901.

Nulla di notevole dal lato ereditario. Il padre contrasse la malaria un anno fa e così pure i suoi cinque fratelli. Il nostro bambino all'età di 14 mesi perdette la madre in seguito a febbre tifoidea, ed allora, essendo stato nutrito con latte di capra, ebbe per 15 giorni febbre senza notevole diarrea nè eruzione cutanea.

Guaritone, ogni tanto continuò ad essere preso da diarrea, la quale, sebbene non molto profusa, lo obbligava ad alzarsi 2-3 volte nella notte. Ciò nonostante, e sebbene si nutrisse con polenta di granturco, il bambino crebbe con buon colorito e robusto.

Dal 1° ottobre dimora a Maccarese. L'anno scorso dal 1° gennaio al 20 luglio fu a Conca (luogo malarico). Il 30 novembre, senza che si fossero accentuati i suoi disturbi intestinali, fu improvvisamente preso da febbre preceduta da brividi di freddo e seguita da intenso senso di calore, la quale durò 12 ore e cessò senza sudore. Subito dopo questo accesso febbrile divenne pallido e di colorito giallo terreo, e sebbene in quei giorni la temperatura fosse molto mite, pure egli accusava continuamente senso di freddo per cui stava sempre rannicchiato vicino al fuoco. Non aveva però affanno. Dopo due giorni la febbre si ripresentò ed anche questa volta ebbe una durata di 8-10 ore, ma non si sa se sia stata seguita da sudore. Un medico gli prescrisse del solfato di magnesia e del chinino, in seguito al quale cominciò ad avere diarrea abbondantissima, ed il giorno dopo (3 dicembre) cominciarono gli edemi ai piedi, i quali rapidamente si estesero al resto del corpo tanto che dopo 3 giorni l'anasarca era completo. La diarrea profusa durò due giorni (ogni quarto-mezz'ora una scarica), poi si attenuò alquanto; gli edemi però continuarono a crescere. Dopo due giorni dal secondo accesso febbrile, ossia il 4 dicembre, ebbe un terzo accesso febbrile che non si sa se sia stato seguito da sudore, ma che certamente non aumentò i disturbi intestinali.

Durante quei giorni il bambino orinava spesso, ma molto scarsamente, e le orine erano intensamente colorate. Non ebbe mai tosse.

Durante tutta questa malattia stette a letto solamente i due giorni che precedettero il suo ingresso in clinica.

Esame obbiettivo (7 dicembre). — Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari non molto sviluppate, pannicolo adiposo discretamente sviluppato. Colorito della cute e delle mucose visibili pallido. Si notano edemi molto accentuati su tutta la superficie del corpo, ma prevalenti alle palpebre superiori, alle regioni pretibiali e malleolari ed alle mani. Il bambino può giacere nel letto in qualunque posizione, sebbene sia leggermente affannato e febbricitante (38°).

Il torace è leggermente ectasico verso la base, il tipo della respirazione costo-addominale, gli atti respiratori in numero di 42 al minuto. Nulla di anormale alla percussione ed all'ascoltazione degli organi respiratorî. Non vi è idrotorace.

Cuore. — La punta si trova nel V spazio intercostale nella linea emiclaveare. L'ottusità relativa arriva in alto sulla parasternale al margine superiore della terza costola, a destra non oltrepassa il margine dello sterno. All'ascoltazione alla punta si ode il primo tono accompagnato da un rumore di soffio prolungato non molto aspro, il quale si avverte anche sul centro del cuore. Sulla sede d'ascoltazione della polmonare si ode una notevole accentuazione del secondo tono.

L'addome è tumefatto, la sua circonferenza a livello dell'ombelico è di cm. 59, vi sono i segni di una leggera ascite.

Il margine superiore dell'ottusità epatica arriva nella linea parasternale al IV spazio intercostale, nella ascellare media al VI. Il margine inferiore, nella mammillare arriva a cm. 3 1/2 al disotto dell'arcata costale, nella linea mediana a metà distanza tra l'apofisi ensiforme e l'ombelico L'altezza dell'area epatica è nella linea mammillare cm. 10. Il fegato si palpa indistintamente, è liscio e non pare aumentato di consistenza.

L'area di ottusità splenica nella linea ascellare media arriva in alto al VII spazio intercostale in basso all'arcata costale. La sua altezza è di cm. 6. 5.

Le orine sono scarse, con densità 1019, colorito giallo pallido, non contengono urobilina e coi comuni reagenti non è dimostrabile neanche l'albumina. Quest'ultima si mette però in evidenza col reattivo dello Spiegler.

Il bambino ha frequenti scariche liquide brunastre, le quali non contengono nè pus nè sangue.

Peso del bambino kg. 15.200.

8 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 38.3, alle 6 ant. 38.5, alle 9 ant. 37.5, alle 12 37, alle 15 38, alle 18 37.8, alle 21 37.5, alle 24 37.4. Il numero delle pulsazioni era alle 3 pom. 120, quello degli atti respiratori 42.

Il bambino ebbe ieri 2 scariche liquide e nella notte ne ebbe altre 5. Le feci non contengono nè pus nè sangue. Riposò abbastanza bene, ma è un po' assopito. Insieme alle feci perde anche l'orina per cui si poterono raccogliere solo cmc. 300 di esse. La densità è 1018, la reazione acida, il colorito giallo ambra. La ricerca dell'albumina col ferrocianuro potassico e col metodo dell'Heller è negativa; invece col reattivo dello Spiegler se ne scoprono tracce. Zuccaro ed urobilina assenti. Indacano abbondante. Sedimento scarsissimo, fioccoso, biancastro, costituito di poche cellule bianche del sangue e di qualche cellula delle vie urinarie di deflusso.

L'esame del sangue svela scarsi parassiti della terzana estivo-autunnale e qualche rara forma di terzana primaverile.

Il bambino viene sottoposto alla seguente dieta: latte cmc. 500, una minestra di semolino, gr. 50 di pane e una frittatina di un uovo.

9 dicembre. Continua la febbre e la diarrea (7 scariche liquide di colorito giallo scuro senza muco nè sangue). Questa mattina gli edemi alla faccia, alle braccia ed alle gambe sono diminuiti sensibilmente.

Nelle 24 ore emise cmc 285 di orina con densità 1022, reazione acida, colorito giallo torbido, con tracce di albumina, rilevabili solo col reattivo dello Spiegler, senza zuccaro, con tracce di urobilina e scarso indacano. L'esame del sedimento riesce negativo. Terapia negativa.

10 11 dicembre. Continua la febbre piuttosto modica. Il 10 ebbe 2 scariche alvine liquide, l'11 ne ebbe 11 di colorito giallo Gli edemi sono diminuiti tanto alla faccia quanto al corpo. Il polso è irregolare ed un po' aritmico. L'orina emessa in 24 ore è cmc. 230-165, con densità 1017-1020, colorito giallo molto torbido, reazione leggermente alcalina, senza zuccaro, indacano in discreta quantità, quantità minime di albumina, dimostrabili solo col reattivo dello Spiegler. Terapia negativa.

Si pratica un enteroclisma di nitrato di argento all'uno per mille.

12 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 38, alle 6 37.6, alle 9 37.2, alle 12 37, alle 15 37.5, alle 18 37.6, alle 21 37.7, alle 24 37.3. Il numero delle pulsazioni alle 9 ant. fu 114, quello degli atti respiratorî 36. La quantità dell'orina fu cmc. 235, con densità 1016 e coi soliti caratteri. Ieri il bambino ebbe 8 scariche alvine liquide di colorito giallo Gli edemi sono diminuiti, però permangono sul dorso del piede e sui malleoli. Il polso è ritmico e regolare. L'esame del cuore dà gli stessi risultati del primo giorno. Si ripete l'enteroclisma di nitrato di argento.

13 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 37.2, alle 6 36.8, alle 9 36 6, alle 12 37.8, alle 15 37.6, alle 18 37, alle 21 37.1, alle 24 37. Orina cmc. 150 con densità 1013, colorito giallo ambra torbido, reazione acida, tracce minime di al-

bumina dimostrabili tanto col reattivo dello Spiegler, quanto con quello dell'Heller, quanto coll'acido acetico e ferrocianuro potassico. Scarso indacano ed urobilina. Assenza di zuccaro. Nel sedimento, ottenuto colla centrifugazione, si notano scarse cellule bianche del sangue, urati amorfi; ma assenza di cilindri e di cellule renali.

14 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 37. 1, alle 6 37. 2, alle 9 37. 1, alle 12 37, alle 15 37. 4, alle 18 37. 3, alle 21 37, alle 24 36. 8. Orina cmc. 550 con densità 1010, colorito giallo ambra, limpida, con tracce appena apprezzabili di albumina. Esame del sedimento negativo. Ieri ebbe 5 scariche liquide Persistono leggeri edemi alla regione dorsale del piede, il resto della cute del corpo presenta una certa pastosità. Terapia negativa.

15-16 dicembre. Continuano le elevazioni serotine di temperatura. Orina cmc. 315 coi soliti caratteri. All'esame del sangue forme della terzana estivo-autunnale e forme della terzana primaverile. Terapia negativa.

17 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 38, alle 6 38. 2, alle 9 38 7, alle 12 40, alle 15 39. 7, alle 18 39. 6, alle 21 39. 3, alle 24 38. 8. Il numero delle pulsazioni alle 9 ant. è 138, quello degli atti respiratorî è 45. L'orina andò perduta. L'esame del sangue dà gli stessi risultati di ieri. Nelle 24 ore ebbe 6 scariche liquide. L'infermo ha i segni di un leggero catarro bronchiale.

18 dicembre. Temperatura alle 3 ant. 38. 4, alle 6 38. 1, alle 9 39. 7, alle 12 39. 6, alle 15 39, alle 18 38. 3, alle 21 37, alle 24 37. 1. Il numero degli atti respiratorî è di 48, quello delle pulsazioni 120.

Il bambino ebbe 6 scariche liquide ed emise 4 ascaridi. L'orina in parte andò perduta; in quella poca che si potè raccogliere si trovarono traccie minime di albumina.

Si iniettano cgr. 60 di bimuriato di chinino.

19 23 dicembre. Persistendo la febbre e la diarrea si praticano altre iniezioni di chinino. I segni del catarro bronchiale sono scomparsi. Peso del corpo kg. 12. Non si notano traccie di edema.

24 dicembre. La febbre è cessata, la diarrea è molto diminuita. Si somministra gr. 1 di chinino per bocca *pro die*. Esame del sangue negativo per la malaria.

29 dicembre. Continua l'apiressia. Orina cmc. 500, con densità 1015, senza elementi anormali.

3 gennaio. Peso del corpo kg. 13. 300. Il bambino si rimette rapidamente in salute. L'orina giornaliera oscilla tra cmc. 550 e 600, ed ha una composizione perfettamente normale.

14 gennaio. Persiste l'apiressia ed il benessere. La diuresi è salita a centimetri cubici 900-1200, con densità 1014-1015, e senza elementi anormali.

17 gennaio. Il bambino abbandona la clinica perfettamente ristabilito in salute.

In un'altra osservazione, di cui disgraziatamente abbiamo smarrita la storia, si trattava di un ragazzo di 18 anni, anch'esso malarico da pochi mesi, che nel dicembre divenne rapidamente anasarcatico, e non presentò albumina nell'orina. All'esame obbiettivo si riscontrava dilatazione del cuore destro, un soffio sistolico alla punta del cuore, con accentuazione del secondo tono polmonare, ed un grado abbastanza rilevante d'anemia. Gli edemi che erano incominciati dagli arti inferiori, ed avevano invaso tutto il corpo ed anche la faccia, dopo qualche giorno cominciarono a diminuire e poi scomparvero. Colla loro diminuzione coincise anche una attenuazione dei rumori cardiaci, dei quali alla fine non esisteva più traccia. La milza era appena palpabile sotto l'arcata ipocondrica.

(*Continua*)

III.

LABORATORIO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal Prof. G. SANARELLI

Il bacillo di Eberth nel sangue circolante dei tifosi

Contributo alla patogenesi della febbre tifoide

per il Dott. GUIDO Q. RUATA, assistente.

La ricerca del bacillo di Eberth nel sangue circolante degli ammalati di febbre tifoide rimonta a parecchi anni addietro; tuttavia solamente negli ultimi tempi essa ha cominciato a dare dei risultati positivi, grazie alle migliorìe introdotte nella tecnica impiegata.

Nel 1885, l'iniziarono Fränkel e Simmonds con 6 osservazioni, in una sola delle quali fu riscontrato il bacillo di Eberth.

Meissel, nel 1886, affermò d'averlo spesso veduto al microscopio esaminando del sangue di tifosi: nello stesso anno lo ricercarono inutilmente Seitz e Lucatello.

Anche Gaffky, nel 1887, tentò invano di metterlo in evidenza, onde affermò che il bacillo di Eberth non si trova mai nel sangue circolante dei tifosi. Tuttavia Almquist, pure nel 1887, credette d'avervelo veduto, come già Meissel, al microscopio; Wiltschur ebbe un caso positivo su 17.

Più oltre, nel 1889, nuovi tentativi furono fatti da Janowski con 27 osservazioni tutte negative, mentre Ebermeyer descriveva un caso positivo.

Oltre 6 osservazioni negative di Klein, dei casi positivi ebbero, nel 1893, Thiemisch (1 su 7), ed Ettlinger (2 su 6); inoltre pubblicarono un'osservazione positiva per ciascuno Teissier nel 1895, Stern nel 1896, Block, Sabrazès e Hugon nel 1897.

Nel 1897, Kühnau intraprese delle ricerche sistematiche e riuscì ad isolare il bacillo di Eberth dal sangue dei tifosi 11 volte su 41 casi. È questo il primo resultato veramente importante.

In tale anno Ferré e Antony descrissero 2 casi di febbre tifoide con presenza del bacillo di Eberth nel sangue e parimenti ne descrisse uno Déléarde e 2 Grandmaison e Cartier nel 1899.

Ma già al principio di questo anno Castellani presentava all'*Accademia medico-fisica fiorentina* una prima serie di esperienze in cui aveva trovato 4 volte su 16 il bacillo di Eberth.

Il lavoro del Castellani è della massima importanza, perchè in esso è stabilito un principio che porterà poco dopo il Castellani stesso e gli altri autori a resultati ben più favorevoli.

Già Kühnau seminava in 50 cmc. di brodo 10 cmc. di sangue, sospettando che la cattiva riuscita degli autori precedenti derivasse dal fatto che essi seminavano poche goccie di sangue nei tubi soliti contenenti il mezzo nutritivo.

Il Castellani invece, partendo dal concetto che si debba neutralizzare l'azione nociva del siero sullo sviluppo dei bacilli, seminò pochissimo sangue, 10 a 40 gocce, in 100 cmc. di brodo: in altri termini trovò necessario di eliminare il potere bactericida del siero, *diluendo poco sangue in grande quantità di brodo.*

Questo è il caposaldo della tecnica alla quale oggi dobbiamo quasi costantemente dei resultati positivi.

Infatti, ai primi del 1900, Castellani, dopo aver pubblicati 12 casi negativi nei quali aveva seguito l'antico metodo di seminagione, ne pubblicò subito dopo altri 14, in 12 dei quali era messo in evidenza il bacillo di Eberth. In questa seconda serie egli aveva sempre seminato 8 a 10 gocce di sangue in circa 300 cmc. di brodo.

Nello stesso anno Schottmüller otteneva 40 successi su 50 casi, utilizzando come mezzo culturale l'agar-sangue; e Auerbach e Unger, seguendo la tecnica di Castellani, riscontravano 7 volte su 10 il bacillo di Eberth nel sangue.

Nel 1901 Barjon e Lesieur descrivevano un caso positivo.

J. Courmont, nel 1902, pubblicò una serie di 9 osservazioni, in cui il bacillo di Eberth fu costantemente trovato. Il sangue veniva seminato a varie epoche della malattia e la tecnica raccomandata dall'Autore era di seminare 2 a 4 cmc. di sangue, subito dopo la presa, in 300 a 500 cmc. di brodo.

In quest'anno Busquet riunì 43 casi tutti positivi, seminando 1 a 2 gocce di sangue in 250 cmc. di brodo; Le Pape ottenne 3 casi positivi su 13, seminando 2 cmc. di sangue su una larga superficie di gelosio; Widal trovò il bacillo di Eberth 17 volte su 20, non riuscendo a isolarlo in 5 *forme leggere;* Picchi e Pieraccini ebbero reperto positivo nel 22 per cento dei casi, e Stefanelli nel 17 per cento.

Nell'anno corrente, infine, Courmont e Lesieur pubblicarono altri 28 casi positivi, che uniti ai 9 precedenti, danno un totale di 37 osservazioni in cui il bacillo di Eberth fu costantemente coltivato.

***

In questi ultimi mesi ho potuto studiare parecchi ammalati di febbre tifoide (1), nei quali ho sistematicamente ricercato il bacillo di Eberth nel sangue circolante.

La tecnica da me seguita era la seguente:

(1) Debbo lo studio di questi casi alla cortesia del prof. Rovighi, direttore, e dei professori Silvagni e Gnudi assistenti della Clinica medica della R. Università; dei professori Dagnini e Boschi, primari, e dei dottori Franchini, Ravà e Cavazza assistenti all'Ospedale Maggiore; del colonnello dott. Neviani, direttore dell'Ospedale militare, del maggiore dottore Bonavoglia e del tenente dott. Grixoni, ai quali mando il mio riconoscente ringraziamento.

Previa disinfezione della piega del gomito, da una delle vene di essa io estraeva, con una siringa sterilizzata, 3 cmc. di sangue che distribuiva abitualmente in palloni contenenti 400 a 600 cmc. di brodo nella quantità di 1 cmc., 2-4 cmc. per ciascun pallone.

Invece del brodo comune impiegava il brodo lattosato con aggiunta di carbonato di calcio; è questo uno dei mezzi migliori per la diagnosi differenziale del bacillo di Eberth dalle specie microbiche affini, basato sulla fermentazione del lattosio che per il primo non si verifica mai (Perdrix).

Dopo la seminagione i matracci erano posti nella stufa a 37° C.

Passate 24 ore, procedeva all'esame microscopico del liquido culturale, in goccia pendente; se si era sviluppato qualche microrganismo, faceva subito dei passaggi in tutti quei mezzi nutritivi che mi servivano per l'identificazione del microbio.

Il complesso dei caratteri che mi portavano alla diagnosi di *bacillo di Eberth* erano i seguenti:

a) *Al microscopio:*

Aspetto (forma, mobilità, ecc.).

Colorazione (non resiste al Gram).

b) *Nelle culture:*

Non fermenta il brodo lattosato.

Non fonde la gelatina.

Aspetto caratteristico delle colonie su gelatina.

Non coagula il latte.

Non dà la reazione dell'indolo.

c) *Sierodiagnosi del Widal:*

Positiva da 1:20 in avanti. Il siero impiegato agglutinava alla diluizione di 1:100 un *bacillo di Eberth* ben caratterizzato, appartenente alla collezione del laboratorio.

Ecco ora i casi esaminati:

OSSERVAZIONE I. — A. I., di anni 23. D. (Clinica medica, letto n. 47).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi. Positiva a 1:40 nel 2° settenario.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

La presa del sangue è fatta verso la fine del 2° settenario; dopo circa 40 ore, il bacillo di Eberth si è sviluppato nei matracci in cultura pura: è agglutinato ad 1 : 60.

OSSERVAZIONE II. — B. F., d'anni 29. D. (Ospedale Maggiore, letto n. 315).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi. Positiva ad 1:50 in XVI e XXI giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

Una prima presa, fatta in XVI giornata non dà che delle forme diplococciche.

La seconda presa, in XXI giornata è positiva per il bacillo di Eberth; dopo 2 giorni esso si è sviluppato nel matraccio ove fu seminato 1 cmc. di sangue, mentre è rimasto sterile il matraccio che ne ha ricevuto 3 cmc.; il bacillo è in cultura pura ed è agglutinato ad 1: 50.

OSSERVAZIONE III. — C. A., d'anni 29. U. (Ospedale Maggiore, letto n. 42).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi. Positiva a 1:50 in XXIX giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta una sola presa in XXX giornata. Il bacillo dopo 24 ore si è sviluppato in tutti i matracci in cultura pura: è agglutinato ad 1:50.

OSSERVAZIONE IV. — A. M., d'anni 15. D. (Ospedale Maggiore, letto n. 229).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi. Positiva a 1:60 in XVII giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

La presa è fatta in IX giornata dal dott. Ravà, il quale semina circa 1 cmc. di sangue in 20 cmc. circa di brodo comune. Sviluppatosi in esso un bacillo in cultura pura, vengono fatti dei trapianti su agar obliqua, uno dei quali mi è favorito: il bacillo di Eberth è da me identificato nei modi descritti; esso è agglutinato ad 1:50.

OSSERVAZIONE V. — C. A., d'anni 19. D. (Ospedale Maggiore, letto n. 229).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi. Positiva in VIII giornata ad 1:50.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

Una prima presa in IX giornata rimane sterile.

Una seconda presa, in XI giornata riesce positiva. Il bacillo di Eberth si è sviluppato dopo 3 giorni nel solo matraccio che ha ricevuto 1 cmc. di sangue, mentre il secondo matraccio in cui ne sono stati seminati 3 cmc. è rimasto sterile. Il bacillo è agglutinato ad 1:30.

Una terza presa, in XII giornata, è pure positiva. Il bacillo di Eberth si è sviluppato nell'unico matraccio che ha ricevuto 1 cmc. di sangue, dopo 3 giorni, insieme ad uno stafilococco. Il bacillo è agglutinato ad 1:40.

OSSERVAZIONE VI. — P. C., d'anni 21. U. (Ospedale Maggiore, letto n. 38).

Forma clinica. Febbre tifoide a decorso piuttosto benigno. All'ora in cui scrivo il malato è entrato in convalescenza.

Sierodiagnosi. Positiva in XXII giornata ad 1:70.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta un'unica presa in XXVI giornata; il bacillo si è sviluppato in cultura pura in tutti i matracci dopo 2 giorni; è agglutinato ad 1:50.

OSSERVAZIONE VII. — B. T., d'anni 22. U. (Ospedale militare, letto n. 10).

Forma clinica. Febbre tifoide a decorso alquanto irregolare. All'ora in cui scrivo la malattia è in corso.

Sierodiagnosi. Positiva in XVIII giornata ad 1:90.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta un'unica presa in XIX giornata, di 1 cmc. di sangue, seminato in un solo matraccio. Il bacillo vi si è sviluppato dopo 2 giorni in cultura pura; è agglutinato ad 1:50.

OSSERVAZIONE VIII. — Z. B., d'anni 21. U. (Ospedale militare, letto n. 189).

Forma clinica. Febbre tifoide: all'ora in cui scrivo il malato è apiretico.

Sierodiagnosi. Negativa in VIII giornata: positiva a 1:60 in X giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta una presa in VIII giornata: Il bacillo si è sviluppato in tutti i matracci in cultura pura dopo 3 giorni. È agglutinato ad 1:50.

OSSERVAZIONE IX. — F. F., d'anni 32. U. (Clinica medica, letto n. 1).

Forma clinica. Febbre tifoide ad esito di guarigione.

Sierodiagnosi:

Negativa ad 1:40 in IX giornata.
Positiva ad 1:40 in XII giornata.
Id. ad 1:100 in XXIV giornata.
Id. ad 1:375 in XXXVII giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta una presa in XXX giornata: il bacillo si è sviluppato dopo 3 giorni. È agglutinato a 1 : 50.

OSSERVAZIONE X. — M. A., di anni 18. U. (Clinica medica, letto n. 6).

Forma clinica. Febbre tifoide con esito di guarigione.

Sierodiagnosi:

Positiva	1 : 80	in XI	giornata.
»	1 : 80	in XXV	»
»	1 : 100	in XXIX	»
»	1 : 250	in XXXI	»
»	1 : 400	in XXXIII	»
»	1 : 500	in XXXV	»
»	1 : 1000	in XLI	»

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

Venne fatta una presa in XXXIV giornata: il bacillo si è sviluppato dopo 3 giorni. È agglutinato a 1 : 50.

OSSERVAZIONE XI. — R. B., d'anni 22. D. (Clinica medica, letto n. 65).

Forma clinica. Febbre tifoide a tipo alquanto irregolare, con bronco-pneumonite d'indole tubercolare. All'ora in cui scrivo il processo continua.

Sierodiagnosi:

Positiva	a 1 : 100	in XII	giornata.
»	a 1 : 100	in XIII	»
»	a 1 : 50	in XIV	»
»	a 1 : 50	in XVII	»
»	a 1 : 100	in XXII	»
»	a 1 : 100	in XXVII	»
»	a 1 : 300	in XXXIII	»
»	a 1 : 350	in XXXIX	»

Anche la sierodiagnosi, per il bacillo di Koch, di Arloing e Courmont è stata più volte positiva.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

Una prima presa è stata fatta in XVI giornata senza nessun risultato.

Una seconda presa è praticata in XIX giornata: vengono seminati 2 matracci, l'uno con 1 cmc. di sangue e l'altro con 3 cmc.

Il bacillo di Eberth si è sviluppato solo nel primo matraccio dopo 4 giorni: esso è associato allo *stafilococco aureo* ed è agglutinato a 1 : 40.

OSSERVAZIONE XII. — C. I., d'anni 21. D. (Ospedale Maggiore, letto n. 226).

Forma clinica. Febbre tifoide. La malattia all'ora in cui scrivo segue il suo corso.

Sierodiagnosi. Positiva all'1 : 70 in XIII giornata.

Ricerca del bacillo di Eberth nel sangue. Positiva.

È fatta una presa in XIV giornata. Il bacillo si è sviluppato dopo 2 giorni ed è associato a uno stafilococco. Esso è agglutinato ad 1 : 30.

Facciamo seguire alcune osservazioni a questi resultati:

I *caratteri* dei bacilli sviluppatisi dal sangue dei tifosi non differiscono da quelli classici descritti per il bacillo di Eberth.

Solamente la loro agglutinabilità è alquanto inferiore a quella dei campioni che si conservano in laboratorio. Ho già detto che il siero da me impiegato

agglutinava ad 1 : 100 il bacillo di Eberth della nostra collezione: ebbene, esso non mi diede mai, rispetto ai bacilli isolati dal sangue, una agglutinazione maggiore a 1 : 60, come dimostra il seguente riassunto:

Osservazione	XII	— 1 : 30
Id.	XI	— 1 : 40
Id.	II	— 1 : 50
Id.	III	
Id.	IV	
Id.	V	
Id.	VI	
Id.	VII	
Id.	IX	
Id.	X	
Id.	I	— 1 : 60
Id.	VIII	

In genere l'agglutinazione avveniva piuttosto lentamente: in alcuni casi non era evidente se non dopo alcune ore.

Questa agglutinabilità aumenta, però, come Courmont e Lesieur hanno notato e come ho potuto anch'io osservare, dopo ripetuti passaggi da brodo a brodo, a misura cioè che il microbio si adatta alla vita saprofitica.

È supponibile quindi che certe alte agglutinazioni, date talvolta dal siero dei tifosi, non sieno dovute esclusivamente alle agglutinine in esso contenute, ma anche parzialmente determinate dalle condizioni di vita del microbio impiegato: onde ad esse non si può attribuire un valore assoluto.

Il *tempo necessario* per avere uno sviluppo del bacillo di Eberth nei mezzi ove fu seminato il sangue, è alquanto variabile: le mie osservazioni, al proposito, si possono riunire nello specchio seguente:

Osservazione	III	— 24 ore
Id.	I	— 40 ore
Id.	II	2 giorni
Id.	VI	
Id.	VII	
Id.	XII	
Id.	V	3 giorni
Id.	VIII	
Id.	IX	
Id.	X	
Id.	XI	— 4 giorni
Id.	IV	— ?

In genere quindi il risultato non è tanto rapido, come fu notato da Courmont e Lesieur; e in ogni modo devesi attendere almeno fin dopo il 4° giorno prima di pronunciarsi per un eventuale esito negativo.

La *tecnica* da seguirsi in queste ricerche è quella di diluire poco sangue in grande quantità di brodo, come fu stabilito da Castellani e confermato dagli autori successivi. Questo concetto riceve la sua sanzione da tre delle mie osservazioni (II, V e XI) in cui il bacillo si è sviluppato solamente nei matracci che avevano ricevuto 1 cmc. di sangue, mentre sono rimasti sterili quelli in cui ne erano stati seminati 3 cmc.

Onde si può ritenere che la condizione migliore per la ricerca sia quella di seminare 1 cmc. di sangue in 500 di brodo.

Riguardo all'epoca della malattia in cui il bacillo di Eberth può essere presente nel sangue, le mie osservazioni dimostrano ch'esso vi si può trovare in ogni periodo: il seguente specchietto lo dice all'evidenza:

Osservazione	VIII	— VIII	giornata
Id.	IV	— IX	»
Id.	V	— XI	»
Id.	I e XII	— XIV	»
Id.	VII e XI	— XIX	»
Id.	II	— XXI	»
Id.	VI	— XXVI	»
Id.	III e IX	— XXX	»
Id.	X	— XXXIV	»

Questi risultati non s'accordano con le conclusioni di Courmont e Lesieur che « il bacillo di Eberth è costante solo fino alla fine del III settenario » non essendo ad essi riuscito di dimostrarlo nel sangue dei tifosi oltre tale periodo, mentre effettivamente vi si può trovare (osservazioni III, VI IX e X).

Negli ammalati da me studiati la *sierodiagnosi* del Widal era già positiva prima della ricerca del bacillo di Eberth nel sangue, onde non mi fu dato di ripetere in essi l'osservazione di Courmont e Lesieur, i quali in 5 casi misero in evidenza il microbio specifico nel sangue, prima che questo avesse acquistato il potere agglutinante.

In conclusione, i casi da me riportati, uniti a quelli già assai numerosi degli autori che mi hanno preceduto, ci permettono di affermare che il bacillo di Eberth esiste costantemente nel sangue circolante dei tifosi: la sua ricerca quindi rappresenta un mezzo diagnostico di indubbio valore.

Su questo punto in particolar modo si sono fermati ed hanno insistito i vari osservatori; a me importa invece di riferirmi ad un'altra questione non meno importante, quella della *patogenesi della febbre tifoide.*

***

Poichè, come spiegare questa presenza costante del bacillo di Eberth nel sangue circolante dei tifosi?

Quasi tutti gli autori preferiscono non pronunciarsi; solo il Guizzetti propende per una *localizzazione atipica* del bacillo di Eberth, ma effettivamente questa spiegazione non s'accorda con la realtà.

D'altronde all'argomento possiamo riannodare parecchi altri fatti ch'io riassumerò in breve, facendoli seguire da alcune osservazioni:

1. *Casi di febbre tifoide senza lesioni intestinali.* — Fino dai primi del secolo XIX il Louis descriveva un caso clinicamente tipico di febbre tifoide, che all'autopsia presentava l'intestino del tutto normale.

Brunschwig, Litten, Church, Moore, Coupland, Phillips, Goodall, Mettenheimer, Schultz, Cantani, Hoffmann, Renault, Cazalis, Sideray, Liebermeister ed altri descrissero casi di febbre tifoide che all'autopsia non presentavano lesioni intestinali. È vero che alla diagnosi di febbre tifoide mancava loro il reperto del bacillo di Eberth, non ancora o da poco scoperto, ma se tutti questi casi si dovessero rigettare, tanto varrebbe di ammettere *a priori* che prima della scoperta di Eberth la febbre tifoide non era diagnosticabile: ora noi sappiamo che questa forma era già ben caratterizzata dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico.

Come che sia, anche i casi inoppugnabili sono ormai molto numerosi. Nella seguente tavola io riassumo quelli che mi son caduti sott'occhio sfogliando la letteratura; di essi cito le particolarità che più specialmente ci interessano, per fissarne agli occhi del lettore le linee generali:

Numero d'ordine	AUTORI	Forma clinica	Reperto anatomo-patologico	Reperto bacteriologico
1	Banti (1887). . . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza e glandole mesenteriche ingrossate.	*B. tifico* puro dalla milza.
2	Vaillard e Vincent (1890).	Fenomeni cerebrali	Intestino sano. Milza ingrandita.	*B. tifico* e streptococco dalla milza e meningi.
3	Karlinski (1891). .	Febbre tifoide	Intestino e glandole mesenteriche normali. Milza ingrandita.	*B. tifico* dalla milza.
4	Id. . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza ingrandita. Miocardite destra.	*B. tifico* dalla milza, reni e fegato.
5	Id. . .	Febbre tifoide	Intestino sano: 4 cicatrici nel cieco. Milza ingrossata.	*B. tifico* dal sangue in vita: all'autopsia dal sangue e milza.
6	Guarnieri (1892). .	Angiocolite	Lievi lesioni catarrali delle placche. Intestino sano.	*B. tifico* dal sangue in vita: all'autopsia dalla milza, bile e fegato.
7	Du Cazal (1893). .	Febbre tifoide e polmonite doppia	Intestino sano: glandole mesenteriche ingrossate. Tumore splenico.	*B. tifico* dalla milza e polmoni.
8	Vincent (1893). . .	Febbre tifoide	Intestino e glandole mesenteriche normali. Milza ingrandita.	*B. tifico* e streptococco da milza, fegato, reni e sangue.
9	Du Cazal (1894). .	Febbre tifoide	Intestino sano.	*B. tifico* dalla milza.
10	Silvestrini (1894). .	Febbre tifoide	Intestino sano. Ulcerazioni catarrali della mucosa. Milza grossa.	*B. tifico* in vita dalla milza.
11	Banti (1894). . . .	Febbre tifoide	Intestino sano, tranne piccola necrosi della mucosa. Glandole mesenteriche e milza normali.	*B. tifico* dalla milza, glandole mesenteriche, fegato, reni e sangue.
12	Osler e Flexner (1895)	Pneumonite	Intestino sano. Focolai pneumonici a destra e cancrena.	*B. tifico* dalla milza, polmoni, reni e fegato.
13	Kühnau (1896). . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Ascessi negli organi. Trombosi venosa.	*B. tifico* dal pus, trombo, glandole e milza.
14	Meunier (1897). . .	Tubercolosi diffusa e febbre tifoide	Ulceri tubercolari nell'intestino e polmone.	*B. tifico* dalla milza, polmoni, liquido pleurico.
15	Beatty (1897) . . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Glandole mesenteriche e milza ingrandite.	*B. tifico* dalla milza.
16	Cheadle (1897). . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza normale. Glandole mesenteriche ingrandite.	*B. tifico* dalle orine in vita, all'autopsia dalla milza.
17	Chiari (1897). . . .	Febbre tifoide e tub. polmonare	Ulcerazioni tubercolari nell'ileo e crasso. Milza e glandole mesenteriche ingrandite.	*B. tifico* dalla milza e e bile.
18	Id.	Tubercolosi polm.	Ulcerazioni tub. nell'intestino. Milza e glandole normali.	*B. tifico* dalla bile.

Numero d' ordine	AUTORI	Forma clinica	Reperto anatomo-patologico	Reperto bacteriologico
19	Chiari (1897). . . .	Tubercolosi e tifoide pregressa	Lesioni tubercolari disseminate.	*B. tifico* al microscopio. (La sierodiagnosi era positiva a $^1/_{15}$).
20	Id. . . .	Tubercolosi e febbre tifoide	Tubercolosi dell'intestino.	*B. tifico* al microscopio. (La sierodiagnosi era positiva a $^1/_{15}$).
21	Id.	Febbre tifoide	Striscie di necrosi alla mucosa del colon.	*B. tifico* al microscopio dalla bile, in cultura dall'orina.
22	Silvestrini (1897). .	Febbre tifoide	Nessuna lesione delle placche del Peyer.	*B. tifico* dalla puntura della milza.
23	Nicolls e Keenan (1898).	Febbre tifoid.	Intestino sano. Milza e glandole mesenteriche ingrandite.	*B. tifico* dalla milza.
24	Bryant (1899) . . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Glandole mesenteriche ipertrofiche.	*B. tifico* dalle glandole mesenteriche.
25	Lartigan (1899) . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Focolai bronco-pneumonici.	*B. tifico* da fegato, bile e reni.
26	Id. . .	Gravidanza ectopica con tifoide pregressa	Intestino, glandole mesenteriche sane. Tumore splenico acuto.	*B. tifico* puro dal fegato, bile e reni. Associato allo streptococco nel-l'utero.
27	Picchi (1899) . . .	Febbre tifoide e pneumonite cancrenosa	Intestino sano. Milza normale. Glandole mesenteriche normali.	*B. tifico* dal fegato.
28	Id. . . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Glandole mesenteriche normali. Milza ingrandita.	*B. tifico* dai vari visceri, in cultura pura.
29	Guizzetti (1900) . .	Leptomeningite della volta	Intestino sano. Alcune glandole mesenteriche ingrandite. Milza normale.	*B. tifico* dal sangue, cervello e milza.
30	Id. . . .	Meningotifo	Intestino sano. Glandole mesenteriche ingrandite. Milza grossa.	*B. tifico* dal sangue, milza, fegato, glandole mesenteriche.
31	Ophüls (1900). . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza grossa, glandole mesenteriche ingrandite.	*B. tifico* dalla milza.
32	Barjon e Lesieur (1901)	Recidiva di febbre tifoide	Intestino normale, meno il crasso congesto. Milza e glandole normali.	*B. tifico* dal sangue in vita.
33	Lazarus-Barlow (1901)	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza ingrandita.	*B. tifico* e colibacillo dalla milza.
34	Tarozzi (1902) . . .	Febbre tifoide	Intestino sano. Milza ingrandita. Glandole mesenteriche normali.	*B. tifico* dalla milza.

A vari di questi casi il Picchi muove delle obiezioni che lo portano a rigettarne parecchi. Di tutti, i più discutibili mi sembrano quelli del Chiari, perchè in parte basati sul solo esame microscopico, il quale certamente non basta, da solo, a identificare il bacillo di Eberth con assoluta sicurezza.

2. *La scarsezza e l'incostante presenza del bacillo di Eberth nelle feci dei tifosi.* — Dato che la febbre tifoide sia, come molti vogliono, una malattia a sede intestinale, dovremmo aspettarci che il bacillo di Eberth fosse nelle feci dei tifosi frequente ed abbondante.

Effettivamente non è così: sebbene le feci siano state sempre considerate la *materia peccans* della infezione, l'esame bacteriologico delle feci ha dato sempre dei risultati scoraggianti.

Gaffky, Di Vestea, Pfuhl, Eisenberg, Rodet e Roux, Redtenbacher ed altri non riuscirono mai a coltivare il bacillo di Eberth dalle feci dei tifosi: dissero d'averlo rare volte trovato Pfeiffer, Leitz, Merkel e Goldschmith, Courmont, Van de Velde, Wiltschur: talora lo trovarono pure Karlinski, Chantemesse, Brieg e Pollak; ma parecchie di queste osservazioni non vanno esenti da legittimi dubbi.

I mezzi culturali proposti per questa infida ricerca sono numerosissimi, ma son tutti, più o meno rapidamente caduti in disuso, perchè mal rispondenti allo scopo.

Recentemente Gnudi pubblicava 83 osservazioni praticate con la gelatina Piorkowski, la quale parve godere, in questi ultimi tempi, qualche favore; ma i risultati sono lungi dal farci concludere per una costante e copiosa presenza del *bacillo* di Eberth nelle feci dei tifosi.

Quanta differenza da una vera infezione a tipo intestinale - il *colèra* — in cui le feci sono talmente ricche di vibrioni, che questi da esse si isolano sempre a colpo sicuro!

3. *La frequenza del bacillo di Eberth nelle orine dei tifosi.* — Al contrario delle feci, le orine dei tifosi presentano quasi sempre il bacillo di Eberth, che, non di rado, vi è in tale abbondanza da far credere ad una vera *batteriuria*. Le ricerche di Besson, Petruscky, Terrile, Smith, Schichold, Neufeld e Kublez, per non citarne altre, lo dimostrano all'evidenza. Singer ricorda una ammalata con gravi sintomi meningitici, nella quale la constatazione di un'orina albuminosa, contenente gran numero di bacilli di Eberth, permise di fare la diagnosi di febbre tifoide.

Questo reperto fa logicamente supporre un'eliminazione urinaria regolare ed abbondante, rispondente ad una invasione generale dell'organismo da parte del bacillo di Eberth, anzichè ad una localizzazione confinata nell'intestino.

4. *Le forme extra-intestinali della febbre tifoide.* — Già nella tavola riportata più addietro abbiamo visto come al bacillo di Eberth si debbano attribuire variate forme cliniche, le quali nulla hanno a che fare con la classica febbre tifoide. Del resto, di esse la letteratura è tanto ricca che io mi attenterei invano a passare in rivista tutti i casi pubblicati.

Le pneumoniti, le meningiti, le epatiti, le peritoniti, le artriti, le pericarditi, le endocarditi eberthiane sono comuni nelle cliniche e negli ospedali, come nella

pratica privata, e non vi ha certamente un medico che nel proprio esercizio non possa noverare più di una osservazione di tal genere.

Coordiniamo adunque tutti questi fatti.

Potremo noi invocare, a loro spiegazione, la teoria comune che fa della febbre tifoide una malattia ad origine e sede intestinale?

Essa ci dice che il bacillo di Eberth penetra nell'intestino, vi si annida, vi si moltiplica e vi fabbrica il veleno che invaderà l'organismo per intossicarlo: attraverso la mucosa ulcerata esso potrà passare nei linfatici interni e di là ai vari organi producendovi quelle *localizzazioni atipiche*, le quali ancor ora godono presso alcuno tanto favore.

Ebbene, oggi non è più il caso di mantenere una definizione così semplice e primitiva.

Nel sangue il bacillo di Eberth non si localizza atipicamente, poichè vi si trova in via ordinaria e poichè ne viene eliminato normalmente dall'emuntorio renale. Il sangue è quindi una *sede* del bacillo stesso ed una via per la quale è condotto ai vari organi ove produrrà le molteplici lesioni descritte

D'onde il bacillo di Eberth passi nel sangue vedremo tra poco.

Inoltre la forma clinica stessa della febbre tifoide ci autorizza a mettere in quarantena la sua origine intestinale.

Quasi mai i primi sintomi della febbre tifoide — come rileva il Sanarelli — sono a carico dell'intestino: il malessere generale, la spossatezza, l'insonnia, i dolori vaghi e tutti gli altri fenomeni che costituiscono la sintomatologia iniziale della febbre tifoide, sono d'indole prettamente generale: ben pochi ammalati soffrono da principio di vomiti e diarrea: il meteorismo stesso compare spesso ad epoca avanzata. Non v'ha rapporto fra l'intensità della diarrea e l'estensione delle lesioni intestinali; quand'essa comincia, la milza è già ingrandita, e si ha già una evidente congestione bronchiale.

Uniamo a tutto questo la non necessità delle lesioni intestinali e la quasi assenza del bacillo di Eberth dalle feci, e ne risulterà un quadro patologico di un processo generale tipico, ben diverso da quello voluto dalla vecchia e semplicista concezione patogenetica della febbre tifoide.

A questo crollante edifizio, improntato alle più pure tradizioni dottrinarie, di loro essenza prettamente dogmatiche (il dogma, in medicina, ha imperversato e imperversa tuttora per troppe questioni!), è stato portato l'ultimo colpo dagli studi del Sanarelli sulla *febbre tifoide sperimentale.*

Egli, in numerose esperienze, ha studiato l'infezione eberthiana negli animali, guidato dal concetto che in questi l'infezione si possa seguire nella sua *essenza*, scevra da tutte le complicanze e concomitanze fenomenologiche, le quali turbano e rendono assai più intricato il processo morboso nell'organismo umano.

Le esaurienti esperienze del Sanarelli sono troppo note perchè io creda necessario di passarle in rivista.

A me importa specialmente di riferirne le deduzioni che — dalla rigorosa interpretazione dei fatti — l'Autore ne ha tratte in rapporto alla patogenesi della febbre tifoide nell'uomo, le quali possono in breve così riassumersi:

« Il bacillo di Eberth, subito dopo la sua penetrazione nell'organismo umano, si localizza nel *sistema linfatico* e vi fabbrica subito una toxina attivissima, la cui azione si fa sentire, da un lato sui centri nervosi, e dall'altro in maniera quasi elettiva su tutte le mucose, e particolarmente su quella dell'intestino. Quest'azione esercitata dalle toxine è affatto indipendente dal contatto immediato dei microbi specifici, ed è assai potente per provocare rapidamente delle violente congestioni venose, delle infiltrazioni embrionali estese, l'ipertrofia delle placche di Peyer, dei processi infiammatori, emorragici ed ulcerosi nell'intestino tenue, e sopratutto una desquamazione dell'epitelio intestinale.

« A questo momento entra in scena un ospite preesistente nell'intestino, il *colibacillo*: sotto l'influenza della toxina tifica e delle gravi alterazioni della mucosa intestinale, egli diventa virulentissimo, si moltiplica a dismisura e non tarda a rimanere il solo rappresentante microbico di questa porzione del tubo digerente. Il colibacillo, allora, non solamente reca il concorso delle sue toxine, ma può inoltre attraversare la mucosa intestinale, infiammata, desquamata, e perciò rimasta senza difesa, emigrare negli organi interni e determinare delle infezioni generali o delle localizzazioni secondarie più o meno gravi, secondo che l'organismo tifoso è stato o no più o meno vaccinato dalla toxina tifica la quale, come le esperienze dimostrano, è altresì vaccinante contro le infezioni causate dal colibacillo. »

Queste conclusioni, adunque, pongono la febbre tifoide nel novero delle *malattie infettive generali*.

Ch'essa sia a tipo prevalentemente linfatico è provato, oltre che dallo esperimento, dalla costante reazione di tutti i linfatici, compresi quelli prossimiori all'intestino — vi sieno o meno le lesioni caratteristiche — la presenza costante, elettiva nella milza, l'elettività di sede per le sierose, tutte contingenze che si riscontrano correntemente nel processo infettivo dell'uomo.

Le più elementari nozioni anatomiche ci spiegano come il bacillo di Eberth possa dai linfatici passare nel sangue, ove si ritrova costantemente e d'onde si elimina in via normale per i reni; invaso così tutto l'organismo, non sarà difficile il comprendere come ogni organo possa, in determinate circostanze, divenire il campo d'azione del bacillo e dei suoi prodotti; il che ci dà ragione di tutte quelle forme indipendenti dall'intestino cui abbiamo di già alluso.

Infine, la non necessità delle lesioni intestinali, e l'assenza del bacillo di Eberth dall'intestino, giustificano perfettamente il concetto dell'infezione generale, di cui la localizzazione intestinale — quando esista — non è che l'espressione tossica secondaria.

Qui non siamo più nel « campo facile quanto infido delle ipotesi », come taluno ha creduto avventatamente di scrivere, ma nel dominio della più evidente realtà.

Nè la concezione del Sanarelli « si trova in contrasto con i fatti anatomici e bacteriologici dell'intestino e delle glandole linfatiche » — secondo ha asserito il Guizzetti — poichè i fatti stessi da questo Autore prodotti, se rettamente interpretati, si volgono in suo favore.

Tali fatti sarebbero dati dalla osservazione che i linfatici più vicini alle ulcerazioni intestinali sono quelli che presentano maggiori lesioni; onde il Guizzetti, mentre ammette la propagazione del *virus* per via linfatica (come ha dimostrato il Sanarelli) ritiene che essa debba *necessariamente* partire dall'intestino. Ma è banale nozione di patologia che si avveri un'intensa reazione linfatica nelle vicinanze di gravi lesioni infettive o tossiche, onde questo reperto non ha alcun significato speciale. E la conclusione del Guizzetti perderà anche più del suo valore quando si ricordi (V. Tabelle) che le glandole mesenteriche sono ingrossate anche in assenza delle lesioni intestinali, poichè esse prendono parte alla generale reazione linfatica — constatata anche dal Guizzetti — propria della febbre tifoide, la quale risponde perfettamente alla teoria del Sanarelli.

Finalmente tale teoria non esclude che l'infezione possa avvenire dall'intestino — come vorrebbe far credere il Picchi — poichè il Sanarelli stesso si esprime, al riguardo, molto chiaramente, in questi termini:

« Ormai noi possediamo molti dati per ammettere che il bacillo di Eberth penetrato nell'organismo — **non importa per qual via** — possa essere trascinato dalla corrente sanguigna o linfatica, oppure dagli stessi leucociti, nella milza e negli altri organi del sistema linfatico a produrvi a poco a poco il suo veleno e ad iniziarne quel periodo di pullulazione e di intossicamento generale lento che caratterizza il tipo della malattia. »

La teoria intestinale della febbre tifoide non ha quindi più ragione di esistere, e con essa noi dobbiamo rifiutare come errate le denominazioni di *tifo addominale* dei Tedeschi, di *febbre enterica* degli Inglesi, di *dotienenterite* dei Francesi, di *ileo-tifo* degli Italiani, perchè non rispondenti alla vera natura di questo processo morboso.

Bologna, giugno 1903.

BIBLIOGRAFIA.

AUDEMARD. Thèse de Lyon, 1898-99.

AUERBACH e UNGER. Deut. med. Woch., 1900, p. 796.

BANTI. *Le setticemie tifiche e le infezioni pseudo-tifiche.* La Rif. med., 1894.

BANTI. *Sulle localizzazioni atipiche della infezione tifosa.* La Riforma Medica, 1887.

BARJON et LESIEUR. *Septicémie Eberthienne à forme d'artrotyphus, sans lésions intestinales ni spléniques.* Journ. de phys. et de path. gén., 1901, n. 2.

BEATTY. *Enteric fever without intestinal lesion.* Brit. med. Journ., 1897.

BERG. Centralbl. f. Chir., 1893.

BESSON. Rev. de méd., 1897, p. 405.

BLOCK. John Hopkins Hosp. Report, 1897, giugno.

BRYANT. Brit. méd. Journ., 1899, p. 776.

BRUNSCHWIG. *La lésion des plaques de Peyer est-elle constante dans la fièvre typhoïde?* Thèse de Strassbourg, 1870.

BUSCHKE. *Lebensdauer des Typhusbacillen in ostitischen Herden.* Fortschr. d. Med., 1894.

BUSQUET. Presse médicale, 1902, pag. 54 e 593.

CANTANI. Jahrb. ü. die ges. Med., 1878, 2, pag. 30.

CASTELLANI. Settimana medica, 1899, n. 3.

CASTELLANI. *Sul reperto del bacillo tifico nel sangue.* Rif. med., 1900, p. 13 e 76.

CHEADLE. *Typhoid fever without ulceration of intestine.* Lancet, 1897, luglio.

CHIARI. *Zur Kenntniss des atypischen Typhus abdominalis,* ecc. Zeits. f. Heilk., 1897.

CHURCH. St. Bartol.'s Hosp. Rep., 1882, XVII, pag. 97.

CORFIELD. *The aetiology of typhoid fever and its prevention.* Milroy lectures, an. 1902, Londra.

COURMONT J. e LESIEUR. Journ. de phys. et de path. gén., 1903, marzo.

COURMONT J. *Sur la présence du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques.* Journ. de phys. et path. gén., 1902, gennaio.

CURSHMANN. Münch. med. Woch., 1899.

DÉLÉARDE. *Sur un cas de fièvre typhoïde avec bacille typhique dans le sang.* Gazette hebd., 1899.

DI VESTEA. Il Morgagni, 1885.

DU CAZAL. *Fièvre typhoïde sans dothienentérie, pneumonie double, mort.* Sem. méd., 1893.

DU CAZAL. Le Bull. méd. Paris, 1894, 16 apr.

EBERMAYER. Deut. Arch. f. klin. Med. 1899.

EISENBERG. Bact. Diagn., 1886.

ETTLINGER. Thèse de Paris, 1894.

FERRÉ e ANTONY. Journ. de méd. de Bordeaux, 1897, luglio.

FLEXNER. John Hopkins Hosp. Rep., vol. IV, V, VII. Studies III.

FLEXNER. Journ. of Path. and Bact., 1895, aprile.

FRÄNKEL e SIMMONDS. Centralbl. f. klin. Med. 1885, p. 737.

FRÄNKEL. *Ueber Roseola typhosa.* Zeitschr. f. Hyg., 1900.

GAFFKY. Mittheil. aus d. Kais. Gesundheitsamte II, 1884.

GNUDI. *La diagnosi bacteriologica nella febbre tifoide.* Riv. crit. di clin. med., pagina 809.

GOODALL. Clin. Soc. Trans., 1897, p. 120.

GRANDMAISON e CARTIER. Comptes-rendus de la Soc. de Biol., 1899.

GRIESINGER. *Delle malattie da infezione.* Milano, 1864.

GUARNIERI. *Contributo alla patogenesi delle febbri biliari.* Riv. gen. it. di Clin. medica, 1892.

GUIZZETTI. *Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano.* Policlinico, 1901.

GUIZZETTI. *Tifoidi senza lesioni intestinali e setticoemie tifiche.* La Clin. med., 1900, num. 6.

HODENPYL. *On the occurrence of typhoid fever without caracteristic lesions of the small intestine.* Brit. Med. Journ. 1897, p. 1850.

HOEFFEL. Gaz. méd. de Strassbourg, 1871, n. 14, p. 167.

HORTON SMITH. *Typhoid Bacillus and Typhous Fever.* Goulstonian lectures, 1902.

JANOWSKY. Centralbl. f. Bakt., 1889, n. 20.

KARLINSKY. Centralbl. f. Bakt., 1889.

KARLINSKY. *Zur Kenntniss der atypischen Typhusfälle.* Wien. med. Woch., 1891, n. 11 e 12.

KLEIN. *Report of the medical officers of the local Government Board,* 1892-93.

KLEMM. Arch. f. klin. Chir., 1893, vol. XLVI, p. 862.

KÜHNAU. *Ein Fall von Septicopyämia typhosa.* Berl. klin. Woch., 1896.

KÜHNAU. Zeits. f. Hyg., 1897.

LARTIGAN. *A report on two cases of typhoid infection without any intestinal lesion.* New York med. Journ., 1899, p. 632.

LAZARUS-BARLOW. Brit. Med. Journ., 1901, pag. 792.

LE PAPE. *Contribution à l'étude de la présence du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques.* Thèse de Bordeaux, 1902.

LITTEN. *Beiträge zur Lehre von Abdominaltyphus.* Charité Annalen, 1881, VI, pagina 103.

LOUIS. *Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques sur la fièvre typhoïde.* Osservazione LII, 1829.

LUCATELLO. *Sulla presenza del b. tifico nel succo splenico e sua possibile utilità diagnostica.* Bollettino della R. Accademia di Genova, 1886.

MEISSEL. *Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen in Blute und dessen diagnostische Verwertung.* Wiener med. Woch., 1886, nn. 21, 22, 23.

MERKEL e GOLDSCHMITH. Centralbl. f. Med., 1887.

METTENHEIMER. Jahrb. ü. die gesammte Med., 1872, II, pag. 235.

MEUNIER. *Du siérodiagnostic dans un cas de tuberculose aigüe et de fièvre typhoïde associées.* Sem. méd., 1897.

MOORE. Path. Soc. of Dublin, 1880.

MURCHINSON. *La fièvre typhoïde.* Trad. da GUÉNEAU e MUSSY, Parigi, 1878.

NEUFELD. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXX.

NEUHAUS. *Nachweis der Typhus-bacillen am Lebenden.* Berl. klin. Woch., 1886.

NICHOLLS e KEENAN. *Typhoid fever without intestinal lesions.* Montreal Med. Journ., 1898, pag. 9-60.

OPHÜLS. New York Med. Journ., 1900, pagina 728.

PARSONS. John Hopkins Hosp. Rep., vol. V, pag. 417.

PÉAN e CORNIL. Bull. de l'Acad. de méd. Parigi, 1891, vol. XXV, pag. 599.

PFEIFFER. Deut. med. Woch., 1893.

PFUHL. Centralbl. f. Bakt., nov. 1888.

PHILLIPS. Clin. Soc. trans., 1891.

PICCHI e PIERACCINI. Lo Sperimentale. 1899.

PICCHI. *Le infezioni tifose senza localizzazioni intestinali.* Lo Sperim., 1899, pag. 299.

PIORKOWSKI. Centralbl. f. Bakt., 1896.

REDTENBACHER. Zeits. f. klin. Med., n. 9, 1891.

REICHEL. *Ueber Localisation der Typhus-Infection mit Benutzung eines Falles von Laryngo-typhus.* Inaug. Dissert. Erlangen, 1892.

RENAULT, CAZALIS, SIDERAY, LIEBERMEISTER, HOFFMANN, cit. da BROUARDEL e THOINOT. *La fièvre typhoïde.* Paris, 1895, pag. 62.

RODET e ROUX. Province médicale, 1889.

ROUX G. Société des sciences médicales de Lyon, 1890.

RUMPF. Berl. klin. Woch., 1900.

RUTIMEYER. Centralbl. f. klin. Med., 1887, n. 9.

SABRAZÈS e HUGON. Soc. méd. des Hôpit., 1897, gennaio.

SANARELLI. *Études sur la fièvre typhoïde expérimentale.* 1er mémoire, 1892.

— *Id. Id.* 2e mémoire, 1894.

— *Id. Id.* 3e » 1894; Annales de l'Institut Pasteur.

SCHICHOLD. Deut. Arch. f. klin. Med., 1899, pag. 517.

SCHOLZ e KRAUSE. Zeits. f. klin. Med., 1900.

SCHOTTMÜLLER. Deut. med. Woch., 1900, pagina 511.

SCHULTZ. Jahrb. d. Hamburg Staatskrankenanstalten, I, 1890.

SEITZ. *Bacteriologische Studien zur Typhus-Aetiologie.* Monaco, 1886.

SEITZ. *Jahresbericht über pathologische Microorganismen.* 1886, pag. 165.

SILVESTRINI. *Due casi di erisipela tifosa; un caso di splenotifo.* La Rif. Mod., 1894.

SILVESTRINI. *Tifoide e pseudo-tifoide.* Settim. med. dello Sperim., 1897.

SMITH. Med. Rec., 1899, luglio.

STEFANELLI. Rivista critica di clinica medica, 1901, n. 37.

STERN. Centralbl. f. inn. Med., 1896.

SULTAN. Deut. med. Woch., 1894, pag. 675.

TAROZZI. *Infezione tifosa senza localizzazione intestinale.* Clin. mod., 1902, n. 16.

TEISSIER. Arch. de méd. expér., 1895, luglio.

TERRILE. Gazz. degli Osp., 1899, pag. 1396.

THIEMICH. *Bacteriologische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus.* Deut. med. Woch., 1895, pag. 500, e BAUMGARTEN'S Jahr., 1894, vol. X.

THUE. Jahr. ü. die Fortschr. (BAUMGARTEN), 1889, pag. 196.

VAILLARD e VINCENT. *De l'infection par bacille typhique sans lésions intestinales.* Sem. méd., 1890.

VINCENT. *Étude sur les resultats de l'association du streptococque et du bacille typhique.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, febbraio.

VON DURGEN. Münch. med. Woch., 1897, n. 26.

WILTSCHUR. Centralbl. f. Bakt., 1890, pag. 279.

WILTSCHUR. *Zur Aetiologie und klinischen Bacteriologie des Abdominaltyphus.* Cit. da JANOWSKY, Centralbl. f. Bakt., 1889.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. — L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno X. Roma, dicembre 1903 Vol. X-M. (fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. BACCELLI

Sull'anasarca acuto nella malaria recente

Studio clinico del prof. dott. FERRUCCIO SCHUPFER
Docente di patologia speciale medica dimostrativa e di neuropatologia. I° Aiuto di clinica incaricato di terapia clinica. Medico primario negli Ospedali di Roma.

(*Continuazione e fine, vedi numero precedente*).

La prima questione che si affaccia alla mente è quella di vedere se nei nostri casi si aveva a fare con un anasarca nefritico, essendochè in essi l'albuminuria, che ad un esame superficiale poteva anche sfuggire, non mancò mai quando, specie nell'inizio dell'anasarca, essa fu ricercata coi fini reattivi. Inoltre ad essa si associò la presenza di cilindri ialini, di leucociti e talora anche di qualche corpuscolo rosso e di frammenti di cilindri epiteliali.

Ora, per risolvere tale punto ci occorre di trattenerci un poco sulle questioni che si agitano intorno al così detto anasarca essenziale e sulle spiegazioni che si dànno degli edemi nei nefritici.

L'anasarca essenziale si può avere sia in seguito a malattie infettive varie, sia indipendentemente da queste.

Il Philipp, il Quincke, il Rosenstein ed altri videro, in seguito alla scarlattina, svilupparsi un'idrope, che talora invase le cavità e che durò 2-3-4 settimane. In questi casi talora solo al primo giorno si ebbero tracce di albumina nell'orina, e spesso, anche quando questa esisteva, mancava ogni relazione fra il grado dell'idrope e quello dell'albuminuria.

Lo stesso fatto ebbe a notare il v. Stark in seguito alla varicella, il Giarrè

nella convalescenza del morbillo, lo Stoeber, il Rilliet e Barthez, l'Henoch, il Cadet de Gassicourt ed altri dopo il tifo.

Nei bambini poi, in seguito a catarri intestinali acuti o cronici, si può anche sviluppare un'idrope senza albuminuria, e tali sono i casi del Wiederhofer, del Biedert, del Wiedemann, dell'Henoch, del Wagner, del Cassel e di altri.

Inoltre il così detto anasarca essenziale fu dal Wagner descritto anche negli adulti in seguito a raffreddamenti, al lavoro notturno dei fornai, ecc., e fu attribuito a varie cause: quali l'alterazione del sangue, la debolezza cardiaca e le alterazioni vasali; raramente ad una causa sola. Ma uno studio completo sull'argomento fu fatto solo nel 1889 dal Galvagni e dal Mazzotti.

Nei casi raccolti da questi autori l'anasarca essenziale si ebbe in persone robuste adulte, generalmente del sesso maschile, che si espongono facilmente a cause perfrigeranti, per esempio bagnandosi a corpo sudante, o viaggiando a piedi sotto la pioggia e poco coperti. In alcuni precedettero segni di reumatismo articolare, o nevralgie, o dolori vaghi, o malaria recente. I primi sintomi furono senso di freddo con tremore, inappetenza, sete, cefalea, raramente diarrea; ma talora i prodromi mancarono. L'idrope cominciò per lo più poche ore od anche 2-3 giorni dopo le cause suddette, e per lo più per un certo tempo l'edema si localizzò o agli arti inferiori, o ai quattro arti, o al prepuzio ed allo scroto; poi si ebbe l'anasarca generale. Per lo più la faccia, le mani ed i piedi ne erano risparmiati. L'edema non era molto forte, talora alquanto duro e resistente, qualche volta dolente alla pressione, o spontaneamente. I dolori eran dati o dalla distensione della pelle, o da contemporaneo reumatismo. Il colore della cute era normale, o roseo, od eresipelaceo. L'idrope invase qualche volta anche le cavità sierose, ed in un caso si ebbe edema polmonare. Dopo qualche giorno si ebbe forte pallore della cute, e talora febbre; ma di breve durata e senza regola. Il fegato e la milza erano di volume normale. L'orina in principio era scarsa; ma non raramente si ebbe poliuria; talora era torbida e sedimentosa, con alto peso specifico, senza albumina o solo con tracce, senza sedimento. La sua quantità aumentava durante il riassorbimento degli edemi. Non si ebbero mai sudori spontanei abbondanti, anzi i malati resistevano alle cure diaforetiche. L'anasarca durò in generale 1-2 settimane; ma qualche volta 3-4 mesi; la guarigione fu lenta, ma duratura. Come mezzi di cura furono, senza vantaggio, usati i diuretici ed i sudoriferi.

Quanto all'etiologia, il Mazzotti ritiene che il raffreddamento possa esser causa di una intossicazione che agisce sui centri vasomotori ed anche sulle pareti dei capillari, determinando il trasudamento sieroso e l'idrope.

Infine altri casi di anasarca essenziale furono riferiti dal Senator, dal Lublinski, dal Bacialli, dall'Ughetti e da altri, ed in essi si ebbe ora andamento acuto, ora decorso piuttosto cronico.

Sull'esistenza quindi di un anasarca senza albuminuria tutti sono d'accordo; ma dove esiste dissenso grave è sulla sua interpretazione. Infatti mentre il Quincke, il Rosenstein ed altri sostengono che, per esempio, l'idrope scarlattinosa non sia in relazione con lesioni renali, ma che si tratti di tossine, le

quali, oltre che i reni, colpiscono anche il tessuto sottocutaneo e le sierose, ed il Filatow pensa anche ad un'azione di queste tossine sull'apparato nervoso del cuore; altri autori, quali il Fenini, l'Henoch, il Senator ed altri sostengono che si tratta sempre di idrope secondaria a nefrite latente.

Così pure, per quel che riguarda l'anasarca consecutivo a catarri intestinali, l'Henoch, il Filatow ed altri mettono in campo la debolezza cardiaca, la stasi venosa consecutiva e talora anche le trombosi venose e la nefrite; mentre il Wiedemann ed il Senator pensarono a lesioni renali, ed il Cassel, che ne riporta 9 casi, è della stessa opinione, avendo osservato che talora quest'anasarca è mortale, e che in tal caso le alterazioni dei reni non mancano. Il Wagner invece mette in campo cause molteplici; ma esclude la nefrite.

L'argomento principale messo innanzi dai sostenitori della teoria renale dell'anasarca è che la scarsità dell'albuminuria, o la sua assenza, non sono criteri sufficienti per escludere una lesione, talora anche grave, dei reni; perchè ciò fu riscontrato nella nefrite cronica saturnina dal Lecorché, dal Talamon e dal Lancereaux; nella nefrite parenchimatosa dal Roberts e dall'Ackermann. Lo Stewart poi stabilisce addirittura un tipo di nefrite cronica senza albuminuria, in cui si possono avere tutti i sintomi di una lesione renale, ed anche l'uremia, senza che mai compaia l'albuminuria.

Il Dieulafoy, il Bartels, l'Aufrecht, il Fienga, il Rendu, l'Heubner ed il Tüngel descrissero casi di nefrite interstiziale in cui l'albuminuria mancò, almeno per qualche tempo.

Il Maragliano cita due casi di nefrite cronica, uno in un setticemico, l'altro in un arteriosclerotico e miocarditico, in cui non si ebbe albuminuria, o solo all'ultimo se ne ritrovarono tracce.

Anche il Queirolo riporta un caso di nefrite interstiziale senza albuminuria, e sostiene che l'assenza dell'albumina anche per periodi di tempo abbastanza protratti non basti per escludere una lesione renale, perchè, se sono colpiti solo alcuni segmenti renali, questi possono cessare di funzionare, specie se son colpiti i glomeruli; cosicchè p. e. nella scarlattina si può avere nefrite, uremia, ecc., senza albuminuria.

Infine l'Edwards cita un caso di nefrite parenchimatosa cronica con cilindruria, ma senza albuminuria.

Però anche nelle lesioni acute dei reni fu descritta la mancanza dell'albuminuria dal Fenini, dall'Henoch, dal Litten, dal Quincke, dal Bartels, dal Senator, dal Duckworth e dal Goodhardt in casi di idrope scarlattinosa, e lo stesso vide il Wiedemann in un caso di diarrea con forte anasarca, il Cassel in bambini con idrope estesa, talora associata ad ascite, e l'Edwards in una malata di gozzo esoftalmico.

Il Maragliano descrisse tre casi di nefrite acuta senza albuminuria, uno in seguito ad infezione reumatica, uno in seguito a polmonite fibrinosa, uno in seguito a carcinoma gastrico.

Sperimentalmente poi la nefrite senza albuminuria fu dimostrata dal Cavazzani.

Ma basta nei nostri casi l'aver dimostrata l'esistenza di alterazioni renali per ammettere che l'anasarca è in dipendenza di queste? Non potrebbero ambedue essere in relazione con una stessa causa determinante?

L'anasarca si può presentare in varie condizioni morbose:

I. — Vi sono edemi circoscritti acuti della pelle che vanno anche sotto le designazioni di edemi di Milton o di Quincke, ma in essi l'edema ha caratteri ben diversi da quelli dei casi nostri.

II. — Gli edemi neuropatici. Ma nei nostri infermi non avevamo segni di paralisi cerebrali o midollari, nè avevamo segni di affezioni del simpatico, nelle quali del resto, come dimostrò il Lewinski, l'edema è cronico e piuttosto duro. Non avevamo a fare con polinevriti, nelle quali, come dimostrò il Grocco, si può avere l'anasarca; chè, quantunque nel caso III ad un certo punto si siano presentati dolori spontanei agli arti inferiori, con dolorabilità alla pressione dei tronchi nervosi, pure l'esame del sistema nervoso non ci fece notare alterazioni obbiettive, tali da autorizzarci a parlare di polinevrite. Vero è che nel caso II, contemporaneamente all'edema, si videro comparire anche delle macchie simmetriche di vitiligine alle dita delle mani, ma è da notare che appunto le mani sono le parti che nella gran maggioranza non furono sede di edema, che questo cominciò dagli arti inferiori, anzi dai piedi, e poi a mano a mano salì al resto del corpo, e che esso fu molto più grave e diffuso di quel che non si osservi nella polinevrite.

I sintomi dolorifici del nostro caso III, ed i disturbi trofici della cute (vitiligine) del caso II non si devono interpretare altro che come conseguenza di quella stessa causa che diede origine all'anasarca, e che sarà più oltre da noi discussa.

III. — Così pure noi escludiamo il mixedema, chè l'edema era molle; ed escludiamo pure gli edemi dell'isteria, del morbo di Flaiani, della polimiosite, della trichinosi, ecc., che hanno comportamento completamente diverso.

IV. — Nè possiamo pensare ad impedito deflusso della linfa dai vasi grandi e medî, perchè le vie collaterali sono tali che presto suppliscono alla circolazione, e, per quel che riguarda l'impedito deflusso dalle radici linfatiche, esso, all'infuori dell'ascite, è difficile che dia altri trasudamenti.

V. — Il beri beri può render difficile la diagnosi nei paesi tropicali; ma non nelle nostre regioni.

VI. — Nè avevamo a fare con edemi infiammatorii, perchè, quantunque il Talma ammetta la natura flogistica anche per molti edemi dei cardiaci, pure, se così fosse stato, avremmo dovuto avere iperestesia delle parti edematose, aumento locale della temperatura, arrossamento della cute, fatti tutti che mancavano nei nostri casi. Si noti però che spesso un limite netto fra essudato e trasudato non esiste.

Rimangono:

VII. — Gli edemi che si presentano nelle gravi anemie e cachessie, e che molti dicono dovuti allo stato idroemico del sangue, ed a conseguente maggior permeabilità dei vasi.

VIII. — Gli edemi dei malati di cuore o di reni, o consecutivi a malattie

locali o generali dei vasi, in cui l'abnorme qualità del sangue, l'anormale permeabilità vasale e la stasi sarebbero i momenti determinanti dell'edema. Talora in essi durante la vita la causa sfugge; mentre poi, come fa osservare il Senator, all'autopsia si riscontrano miocarditi, degenerazioni o tumori del cuore, sinechie del pericardio, malattie dei vasi periferici, ecc.

IX. — Infine gli edemi essenziali od idiopatici, in cui manca ogni momento etiologico, ma in cui si ammette una maggiore permeabilità vasale, data da disturbi che non risiedono nel cuore o nei grossi vasi; ma bensì nei piccoli e piccolissimi vasi. In questa categoria vi son certi edemi i quali si dovrebbero più propriamente far rientrare in quelli di natura flogistica.

Le teorie sopra accennate per spiegare gli edemi di queste ultime categorie non sono da tutti accettate, specialmente da quando il Cohnheim ed il Lichtheim asserirono che la pletora idremica di per sè non basta a spiegare gli edemi nefritici e specialmente l'anasarca; ma che occorre anche un secondo momento, ossia l'alterazione delle pareti vasali. Il Cohnheim poi precisò ancor più questo concetto e considerò l'endotelio vasale come un organo vivente con ricambio materiale proprio, per cui la lesione, che ne aumenta la permeabilità, potrebbe, come nella scarlattina, precedere la nefrite, o colpire la pelle ed i reni contemporaneamente, come nelle nefriti da raffreddamento. Secondo lui, anche la ritenzione di quei principî solidi che portano all'uremia potrebbe danneggiare i vasi e così pure una idremia duratura.

Le idee del Cohnheim e del Lichtheim trovarono appoggio negli esperimenti del Fleischer, del Dembrowski, del Dastre e Loye, del Knoll, del Johnson, del Lukjanow, dello Starling, dell'Askanazy, dello Ziegler e del Birch-Hirschfeld.

Il Gärtner invece sostenne la teoria dell'idremia semplice, avendo veduto sotto l'azione di una trasfusione di soluzione fisiologica di cloruro sodico prodursi edema in un piccolo cane. Però egli fece durare la trasfusione così a lungo che si può ammettere che anche le pareti dei capillari ne siano state danneggiate. Anche il Francotte ed il Pisenti vennero ad una conclusione simile.

L'Hammerschlag, determinando il peso specifico del siero in diverse malattie, ed anche nella nefrite, trovò che insieme all'edema vi è idremia; ma che l'idremia non precede l'edema. Da ciò egli concluse che il momento principale è la diminuita secrezione di acqua attraverso i reni, e quindi appoggiò le idee del Bartels, che a questa attribuisce la genesi degli edemi nefritici.

Secondo il Barlow, nelle nefriti i reni non possono eliminare i prodotti del ricambio dei tessuti, i quali, circolando, danneggerebbero i tessuti stessi, per modo che aumenterebbe in questi il potere di attirare l'acqua e di qui l'edema.

Anche il Grosz, il Reichel ed il Landerer accordano la massima importanza ai tessuti, la cui nutrizione però sarebbe alterata per il rallentamento della circolazione, e la diluizione del sangue.

Il Magnus fece numerosissimi esperimenti per risolvere questa questione e venne alla conclusione che negli animali normali con una pletora idremica artificiale non si riesce mai a produrre edema generale; ma tutt'al più una lieve imbibizione dei tessuti. Egli poi cercò di danneggiare i capillari, non con sostanze

applicate sulla cute, come avevano fatto il Cohnheim ed il Lichtheim, ma con veleni, che introdotti nel corpo, circolassero poi nel sangue, ed alterassero l'endotelio vasale.

Ora, in animali, che per varî giorni erano stati trattati con forti dosi di arsenico, di idrato di cloralio, e nei cani anche con fosforo, oppure che inalavano cloroformio od etere, producendo una pletora artificiale con iniezione endovenosa di soluzione fisiologica di cloruro sodico, egli riuscì a determinare un anasarca esteso, che si produsse anche quando la pletora idroemica veniva prodotta in animali morti, od in animali ai quali uno o più giorni prima erano stati estirpati i reni o legati gli ureteri. Da ciò egli concluse, che per avere l'edema occorre l'idremia associata ad alterazione delle pareti dei vasi. In queste esperienze il massimo dell'edema si ebbe nel punto in cui si fece l'iniezione sottocutanea di arsenico.

L'obbiezione che si può fare alle esperienze del Magnus è che, p. e., nell'avvelenamento per arsenico, l'anasarca si produsse costantemente nei cani, ma non sempre nei conigli, e che appunto in quelli la eliminazione dell'acqua per i reni era difficoltata, probabilmente per la contemporanea nefrite arsenicale. Si potrebbe cioè pensare che l'idrope si fosse sviluppata precisamente in causa della diminuita diuresi, come il Bartels sostiene per l'idrope in generale. Però siccome nei conigli non si ebbe diminuzione della diuresi, anche quando comparve l'edema, ed essa rimase abbondante anche nelle esperienze col cloroformio e con molti degli altri veleni; così ne viene di conseguenza che ad esse non sono applicabili le teorie del Bartels, del Recklinghausen, dell'Hammerschlag, ecc.

Nelle gravi anemie e cachessie si avrebbe anche una alterazione del sangue che danneggerebbe l'endotelio vasale, e questa alterazione associata allo stato idroemico sarebbe la causa degli edemi. La genesi per conseguenza sarebbe la medesima, solo sarebbe differente il momento etiologico. Un po' diverso sarebbe il meccanismo negli edemi dei cardiaci; ma, per quanto in tutti i nostri infermi esistessero segni di dilatazione e di debolezza cardiaca, e per quanto gli edemi fossero incominciati in tutti dagli arti inferiori, pure noi non possiamo ritenere che essi fossero in relazione *solamente* con questo fattore, chè gli edemi non si associarono a cianosi, nè a dispnea rilevante, nè a stasi polmonare, comparvero troppo rapidamente, si diffusero alla faccia anche quando le braccia erano risparmiate, talora comparvero preponderantemente alle palpebre, ed in un caso al pene, mancava la stasi del fegato, ed anche le orine non avevano i caratteri delle orine cardiache, chè il loro peso specifico non era molto alto, non contenevano urobilina, non sempre lasciavano sedimento uratico, ecc., ecc. Noi non neghiamo che anche la debolezza cardiaca abbia favorito la produzione degli edemi; soltanto essa non ne fu certo la causa esclusiva.

Ma esisteva nei nostri casi l'idremia? Noi varie volte, in varî periodi della malattia, studiammo il sangue di questi infermi estraendolo dalla vena brachiale, per evitare che al sangue si mescolasse il siero degli edemi come facilmente può accadere quando esso si ottiene da ferite fatte colla lancetta. Inoltre, nel procedere così avevamo di mira di evitare l'obbiezione che i risultati ottenuti dal sangue periferico non fossero applicabili a tutta la massa del sangue, specialmente trattandosi di malarici anasarcatici.

Noi studiammo la sedimentazione, la coagulabilità, il peso specifico del sangue, la densità del siero, il numero dei globuli rossi e di quelli bianchi, la quantità dell'emoglobina, quella del plasma e quella del siero. I risultati da noi ottenuti furono i seguenti:

Caso I. — 15 febbraio 1901. Gli edemi sono molto diminuiti. Apiressia. Orine abbondanti, lievissima albuminuria. Ore 10 ant. globuli rossi 3,291,000, globuli bianchi 10,000. Rapporto 1 : 329. Ad ore 10. ant. si estraggono dalla vena brachiale circa 40 cmc. di sangue che coagula rapidamente alla temperatura di 10°, senza sedimentare. Dopo 24 ore in una provetta, in cui ne erano contenuti 18. 5 cmc., si separano 7. 5 cmc. (40. 6 %) di siero giallo, limpido, e da un'altra provetta, in cui vi erano 16. 5 cmc. di sangue, se ne separano 5. 5 cmc. (33. 33 %). Il peso specifico del siero è 1022. Il malato il giorno prima non aveva preso chinino: ne prese però 1 gr. pochi minuti prima del salasso.

Caso III. — 2 febbraio 1901. Anasarca. Apiressia. Orina scarsa, con traccie di albumina. Ore 8 ant. globuli rossi 3,160,000. Emoglobina 70 %.
4 febbraio. Coll'ematocrito globuli rossi 2,400,000.
14 febbraio. Edemi quasi scomparsi. Diuresi normale, albuminuria leggerissima. Apiressia.
Alle 3 pom. si estraggono dalla vena brachiale 30 cmc. di sangue, che si mettono in due provette graduate, e si lasciano alla temperatura di 10°. Dopo 15' si trova che i globuli rossi sono tutti colati al fondo, e che occupano quasi la metà dell'altezza della colonna liquida. Il plasma sovrastante ha aspetto gelatinoso e colorito giallo carico. Il giorno dopo si trova separato il siero, e da 11. 5 cmc. di sangue se ne ottengono 6. 9 cmc. (60 %). Il peso specifico del siero è 1023.
18 febbraio. Edemi quasi scomparsi. Diuresi abbondante, albuminuria assente. Apiressia. Globuli rossi 3,241,000.
Alle ore 11 ant. si estraggono dalla vena brachiale 25 cmc. di sangue, che, posto in due provette, lascia subito sedimentare i globuli rossi. In una provetta da 12. 5 cmc. di sangue si separano 6 cmc. (48 %) di plasma e 7. 5 di siero (60 %); nell'altra da 11. 5 cmc. di sangue si separano 5 cmc. di plasma (43. 50 %) e 6. 5 cmc. di siero (56. 50 %). La densità del siero è 1024.
6 marzo. Edemi scomparsi, ma oliguria e traccie di albumina. A mezzo giorno 38. 2, alla mattina ed alla sera apiressia. Emoglobina 60 %.
30 marzo. Edemi leggeri. Diuresi normale, senza albuminuria. Apiressia.
Si prende il sangue in due provette, ma questa volta la sedimentazione dei globuli non è completa, molti di essi trovandosi frammisti al plasma. Da 8. 2 cmc. di sangue si separa uno strato di 3. 8 cmc. (46. 35 %) di plasma rossastro e non trasparente, e 4. 1 cmc. di siero limpido (50 %). In un'altra provetta da 10. 5 cmc di sangue si separa uno strato superiore più trasparente dell'inferiore di 4. 4 cmc. (41. 90 %), e dopo 24 ore si separano 4. 8 cmc. (45. 70 %) di siero limpido. Il coagulo è resistente. Il peso specifico del sangue è 1050, quello del siero 1027.
25 aprile. Edemi scomparsi. Orina normale. Apiressia. Da 14 cmc. di sangue si separano 6. 45 cmc (46 %) di plasma mescolato a globuli rossi; e dopo 24 ore si ottengono 5. 5 cmc. (39. 28 %) di siero. In un'altra prova da 17 cmc. di sangue si ottengono 6. 5 cmc. di plasma (38. 23 %) e 8 cmc. (47. 06 %) di siero.
28 aprile. Apiressia. Si somministra al malato gm. 1. 50 di chinino e dopo qualche ora si prende il sangue il quale non sedimenta più. Dopo 24 ore da 16. 5 cmc. di sangue si ottengono 9. 5 cmc. di siero (57. 57 %), e da 12 cmc. se ne ottengono 3. 5 cmc. (29. 16 %). Il siero che si separa è torbido. Il peso specifico del sangue è 1051.
30 maggio. Persiste solo un po' di edema duro alla faccia.
Globuli rossi 3,500,000. Globuli bianchi 16,600. Rapporto 211 : 1. Emoglobina (Fleischl) 85 %.

Caso IV. — 7 dicembre 1901. Anasarca notevole. Infezione malarica mista. Apiressia transitoria. Orine scarse con traccie di albumina dimostrabili solo col

reattivo dello Spiegler. Ore 4 pom. globuli rossi 1,908,000, globuli bianchi 18,300, rapporto 1 : 104, emoglobina 40 °/₀, valore globulare 1. 10. Si estraggono dalla vena del braccio 5. 20 cmc. di sangue che alla temperatura ambiente di 12° sedimenta separando 2. 50 cmc. di plasma (48 °/₀). Dopo 24 ore si separano 2. 20 cmc. di siero (42. 3 °/₀). La densità del siero è 1022,5, quella del sangue 1034.

Naturalmente noi cercammo di renderci conto anche dello stato del sangue in altri malarici; ed a tale scopo ci servimmo di due cachettici cronici con lievi edemi agli arti inferiori, di due malarici un po' anemici ma senza traccia di edemi ed in cui la malattia datava solo da qualche mese, di un malarico cronico con anemia piuttosto grave ed edemi agli arti inferiori, di un malarico con degenerazione amiloidea dei reni, di uno con nefrite parenchimatosa subcronica, e di uno con anchilostomiasi.

Caso V. — Uomo di 40 anni cachettico malarico, con enorme tumore di milza e lievissimi edemi ai piedi. Diuresi normale, senza albuminuria. Apiressia.

14 febbraio 1901, ore 4 pom. Si estraggono dalla vena brachiale 13. 5 cmc. di sangue, che dopo 15' lasciano sedimentare i globuli rossi, separando 6. 25 cmc. di plasma (46. 30 °/₀). Il giorno dopo si ottengono 4. 3 cmc. di siero (31. 85 °/₀). Ripetuta la prova, da 14 cmc. di sangue si separano 7. 5 cmc. (53. 57 °/₀) di plasma, e 6 cmc. di siero (42. 84 °/₀). Il peso specifico del siero è 1027.

Caso VI. — Uomo di 31 anni. Infezione malarica cronica; fegato e milza notevolmente ingranditi. Leggero ittero. Emeralopia. Lievi edemi agli arti inferiori. Emorragie cutanee e gengivali. Diuresi abbondante, senza albuminuria. Apiressia.

15 febbraio 1901. Alle 4 pom. si estraggono dalla vena brachiale 30 cmc. di sangue, che si raccolgono in due cilindri graduati e si lasciano alla temperatura di 10°. Dopo 2 minuti già comincia la sedimentazione dei globuli rossi, che dopo 15' è completa. Il plasma che si separa da 15. 5 cmc. di sangue è 6. 35 cmc. (40. 96 °/₀), il siero che si ottiene dopo 24 ore è cmc. 6. 5 (41. 93 °/₀), e dopo 48 ore 7. 5 cmc. (48 38 °/₀). Il siero è giallo itterico con densità 1024,5.

In un'altra provetta da 18 cmc. di sangue si separano 7. 5 cmc. di siero (41. 66 °/₀).

Globuli rossi 3,516,000. Globuli bianchi 9 00. Rapporto 1 : 390. Emoglobina 80 °/₀ (Fleischl).

Caso VII. — Uomo di 35 anni, malarico dall'agosto 1899. Presentemente ha pleurite destra con scarsissimo essudato, e febbri malariche con forme estivo autunnali nel sangue. Colorito della cute giallo terreo Milza che sporge tre dita dall'arcata ipocondriaca. Diuresi normale senza albuminuria Apiressia.

2 febbraio 1901. Si prendono dalla vena brachiale 14 cmc. di sangue, che dopo mezz'ora lasciano sedimentare i globuli rossi, alcuni dei quali però anche nella parte superiore restano aderenti alle pareti.

Il plasma separatosi è 3. 1 cmc. (22. 14 °/₀). Il siero 6. 9 cmc. (49. 28 °/₀).

Il siero è limpido ed ha una densità di 1029-1030.

In un altro saggio da 11. 5 cmc. di sangue si separano 3. 1 cmc. (26. 95 °/₀) di plasma, e 5. 6 cmc. di siero (48. 69 °/₀).

Caso VIII. — Uomo di 25 anni. Infezione malarica recente. Terzana primaverile. Anemia lieve. Diuresi normale. Apiressia. Prende gm. 1 di chinino al giorno.

29 marzo 1901, ore 6 pom. Dalla vena brachiale si estraggono 25 cmc. di sangue che si pongono in due cilindri graduati. Il sangue non sedimenta. Da 11. 5 cmc. di sangue si ottengono dopo 24 ore 5 cmc (43. 50 °/₀) di siero; e da 11 cmc. se ne ottengono 3 cmc. (27. 27 °/₀). La densità del sangue è 1057, quella del siero 1031,5.

Caso IX. — Uomo di 48 anni. Infezione malarica cronica. Anemia cronica. Edemi notevoli agli arti inferiori, che ora si vanno riducendo d'intensità. Diuresi. abbondante, senza albuminuria. Apiressia. Il malato prende diuretina.

29 marzo 1901. Dalla vena brachiale si prendono 15 cmc. di sangue che non sedimenta, e da cui dopo 24 ore si separano 10. 1 cmc. di siero (67. 33 %) limpido. Il coagulo non è imbevuto di siero.

Globuli rossi 2,948,000. Globuli bianchi 14,000 Rapporto 1 : 200. Emoglobina 32 % (Fleischl). Peso specifico del sangue 1035, del siero 1028.

17 aprile 1901. Edemi molto diminuiti. Diuresi abbondante, senza albuminuria. Apiressia. Non prese chinino ma fece una cura intensa di ferro.

Dalla vena brachiale si prendono 30 cmc. di sangue, che non sedimenta, e dopo 24 ore separa 17 cmc. (56. 66 %) di siero.

Globuli rossi 3,650,000. Globuli bianchi 11,000. Rapporto 1 : 332. Peso specifico del sangue 1045, del siero 1027. Emoglobina 65 % (Fleischl).

Caso X. — Uomo d'anni 28. Tubercolosi polmonare. Da 7 mesi malaria. Degenerazione amiloide del fegato e dei reni. Urina abbondante, con 4. 6 ‰ di albumina. Apiressia. Non prende chinino. Edemi discreti agli arti inferiori.

5 marzo 1901. Dalla vena brachiale si prendono 6, 5 cmc. di sangue, che dopo 15′ sedimenta. Il plasma soprastante è giallo opaco, ed in quantità di 2. 5 cmc. (38. 46 %). Dopo 24 ore si separano 2 cmc. (30. 76 %) di siero limpido, con densità 1023. La densità del sangue è 1053. Il numero dei globuli rossi è 4,400,000, quello dei bianchi 5000, il rapporto 1 : 880. La quantità dell'emoglobina è 90 % (Fleischl).

Caso XI. — Uomo d'anni 51. Infezione malarica cronica. Nefrite parenchimatosa sub-cronica. Endocardite acuta. Orina in quantità press'a poco di 1000-1200 cmc. al giorno, con molta albumina. Apiressia. Anasarca. Non prende chinino.

4 marzo 1901. Dalla vena brachiale si estraggono 7 cmc. di sangue il quale non sedimenta. Dopo 24 ore non si separa ancora il siero. Dopo 48 ore se ne ottengono appena 0. 5 cmc.

Il peso specifico del sangue è 1036, quello del siero del sangue 1025, la densità del liquido trasudato nel tessuto sottocutaneo è 1013. Il numero dei globuli rossi è 3,380,000, quello dei bianchi 9000. L'emoglobina 35 % (Fleischl). Il rapporto fra globuli bianchi e rossi è 1 : 375.

Caso XII. — Anchilostomiasi. Infezione malarica terzanaria in atto. Anemia notevole. Discreto tumore di milza Diuresi normale senza albuminuria. Lievi elevazioni serotine di temperatura.

26 aprile. Dalla vena brachiale si tolgono 19 cmc. di sangue che si pongono in camera fredda a coagulare. Il sangue non sedimenta; ma dopo poco comincia a separare un siero un po' torbido che dopo 24 ore raggiunge la quantità di 12. 5 cmc. (66. 73 %). La densità del sangue è 1036, quella del siero 1026. Il num'ero dei globuli rossi 1,968,750, quello dei bianchi 23,000. Il rapporto 1 : 856. L emoglobina 32 % (Fleischl).

DIAGNOSI	Data	Edemi	Orine		Temperatura
			Quantità	Albumina	
I. Infezione malarica. Anasarca	15 febbraio	scarsi	abbondanti	tracce	normale
III. Id.	2 febbraio	notevoli	scarse	id.	id.
	14 febbraio	quasi scomparsi	normale	id.	id.
	18 febbraio	id.	abbondanti	assente	id.
	6 marzo	scomparsi	scarse	tracce	febbre
	30 marzo	leggeri	normale	assente	normale
	25 aprile	scomparsi	id.	id.	id.
	28 aprile	id.	id.	id.	id.
	30 maggio	assenti	id.	id.	id.
IV. Id.	7 dicembre	abbondanti	scarse	tracce	transitoria apiressia
V. Cachessia malarica. Lievi edemi agli arti inferiori	14 febbraio	scarsi	normale	assente	normale
VI. Cachessia malarica. Lieve ittero Emeralopia	15 febbraio	lievi agli arti inferiori	abbondanti	id.	id.
IX. Malaria cronica. Anemia notevole . .	29 marzo	id.	id.	id.	id.
	17 marzo	quasi scomparsi	id.	id.	id.
VII. Malaria recente. Pleurite. Anemia lieve	2 febbraio	assenti	normali	id.	id.
VIII. Malaria recente. Anemia lieve . . .	29 marzo	id.	id.	id.	id.
X. Malaria. Degenerazione amiloide del fegato e dei reni	5 marzo	discreti agli arti inferiori	abbondanti	molta	id.
XI. Malaria cronica. Nefrite parenchimatosa sub-cronica. Endocardite acuta	4 marzo	anasarca	quasi normali	id.	id.
XII. Anchilostomiasi Malaria (terzana). Anemia grave	26 aprile	scarsissimi	normali	assente	lievi elevazioni serotine

Numero		Rapporto fra emazie e leucociti	Emoglobina %	Plasma %	Siero %	Densità	
delle emazie	dei leucociti					del sangue	del siero
3,291,000	..	..	..	.	40.60 33.33	..	1,022
3,160,000	..	..	70	..	..	..	..
..	..	..	..	..	60.00	..	1,023
3,241,000	..	..	..	48.00 43.50	60.00 56.50	..	1,024
..	..	..	60	..	..	..	..
.	..	..	..	46.35 41.90	50.00 45.70	1,050	1,027
..	..	..	..	46.00 38.28	39.28 47.06	..	..
..	..	..	..	..	57.57	1,051	..
3,500,000	16,600	1 : 211	85	..	..	..	..
1,908,000	18,300	1 : 104	40	48.00	42.3	1,034	1,0225
..	..	..	..	46.30 53.57	31.85 42.84	..	1,027
3,511,000	9,000	1 : 390	80	40.96	41.93 41.66	..	1,0245
2,948,000	14,000	1 : 200	32	..	67.33	1,036	1,028
3,650,000	11,000	1 : 332	65	..	56.66	1,045	1,027
..	..	..	..	22.14 26.95	49.28 48.69	..	1,029-1,030
..	..	..	..	..	43.50	1,057	1,0312
4,400,000	5,000	1 : 880	90	38.46	30 76	1,053	1,023
3,380,000	9,000	1 : 375	35	..	?	1,036	1,025
1,968,750	23,000	1 : 856	32	..	66.73	1,036	1,026

Come si vede nei nostri malarici anasarcatici, con la tinta estremamente anemica, il sangue preso dalle vene presenta una diminuzione dei globuli rossi notevole; ma non sempre tale quale si sarebbe potuto supporre, a giudicare dall'aspetto degli infermi. Anche la cifra dell'emoglobina non è molto bassa, ed in generale in relazione con quella dei globuli rossi; tanto che il valore globulare resta press'a poco normale od un po' superiore alla norma.

Un altro fatto importante è la sedimentazione spontanea del sangue, che si ha in tali infermi senza l'aggiunta di alcuna sostanza anticoagulante, ma che è proprietà comune anche ai malarici *cachettici cronici*. La sedimentazione avviene tanto più rapida e più completa, e la colonna del plasma sovrastante è tanto più alta, quanto maggiore è la cachessia dell'individuo, purchè il valore globulare si conservi alto. Infatti nelle osservazioni IX ed XI, nonostante la cachessia, ed anche nella XII, nonostante l'anemia grave, essendo la malaria complicata ad anchilostomiasi, la sedimentazione mancò, essendo in esse scarsissima la cifra dell'emoglobina, e corrispondentemente bassissimo il peso specifico del sangue, il che è quanto dire che, nonostante la poca densità del siero, i globuli rossi, contenendo poca emoglobina, non erano tanto pesanti da scendere al fondo della provetta nel tempo che intercedeva fra la presa del sangue e la sua coagulazione. La sedimentazione spontanea quindi sembra indicare un certo grado di idroemia del sangue; sebbene questa possa esistere anche se quella non avviene. La proprietà di sedimentare spontaneamente pare però dipenda non solo dalle condizioni suddette, ma anche da altre ragioni che ancora ci sfuggono. Infatti nel malato III, nonostante che la densità del siero fosse salita a 1027 e quella del sangue fosse 1050, si ebbe una sedimentazione spiccatissima, mentre nello stesso infermo la proprietà di sedimentare parve scomparire dopo la somministrazione della chinina; ed inoltre sembra che tale proprietà vada perdendosi a mano a mano che l'individuo si ristabilisce in salute. Ora, osservando la quantità del plasma, ottenuto colla sedimentazione spontanea nei malarici anasarcatici, converrebbe dire che essa oscillò entro limiti press'a poco fisiologici, sapendosi dalle ricerche del Biernacki e del Müller che essa rappresenta il 50 % circa della massa totale del sangue. Ma dagli studi di questi autori e da quelli del Daland, del Gärtner, del Friedheim, del Wendelstadt, del Bleibtreu, del Grawitz e del Marcano poca luce noi possiamo ottenere per giudicare dello stato più o meno idroemico del sangue nei casi nostri, perchè tutti i detti studi riguardano bensì la sedimentazione spontanea, ma solo quella ottenuta dopo la defibrinizzazione, o la mescolanza cogli anticoagulanti o con altri reattivi, ossia in condizioni in cui la sedimentazione ha maggior tempo per compiersi di quel che non accadde nei casi nostri. Le cifre che rappresentano la quantità del plasma nei nostri casi devono quindi essere inferiori a quelle normali, ed infatti nel caso VII, in cui presumibilmente il sangue doveva essere meno idroemico, la cifra del plasma è solo il 22·27 % della massa totale del sangue, il che fa ritenere che nei nostri anasarcatici la cifra del 43·48 % sarebbe stata di molto superiore qualora si fosse ricorso alla mescolanza cogli anticoagulanti.

Anche dall'esame della quantità del siero, ottenuto dopo la coagulazione

spontanea, possiamo trarre conclusioni molto approssimative, essendo cosa nota che la stessa quantità di uno stesso sangue non sempre separa la stessa quantità di siero. Ad ogni modo risulta che detta quantità fu superiore nei primi giorni, quando gli edemi erano maggiori.

L'importanza massima si deve dare invece in questi casi al peso specifico del siero del sangue, il quale negli anasarcatici si mostrò molto basso, oscillante fra 1022 e 1024. Solo quando il malato III cominciò ad entrare nella fase risolutiva, esso salì a 1027. In altri due cachettici malarici, con lievi edemi agli arti inferiori la densità del siero fu nell'uno 1027, nell'altro, in cui esistevano numerose e frequenti emorragie, 1024. In un altro malarico cronico, con anemia cronica grave ed edemi ai piedi, fu 1027-1028, ed in altri due malati affetti da malaria recente, o con lievissimo grado di anemia fu 1029-1031. Invece in due malarici cronici, uno con degenerazione amiloide dei reni e con arti inferiori edematosi, l'altro con anasarca e nefrite parenchimatosa subcronica, il peso specifico del siero del sangue fu 1023 nel primo e 1025 nel secondo. In altri termini la densità del siero sanguigno dei nostri malarici con anasarca acuto si avvicina a quella dei malarici cronici, quando in questi si hanno emorragie continue o vere forme di nefrite. Nè è a credere che sul peso specifico avesse influenza la febbre, perchè noi, conoscendo gli studi dell'Hammerschlag, il quale vide durante la febbre intermittente comparire una transitoria diluizione del sangue, avemmo l'avvertenza di prendere il sangue sempre nei momenti di apiressia.

Un peso specifico così basso non è però certo una caratteristica di queste malattie, riscontrandosi anche in altre condizioni morbose. Esso però non poteva essere in relazione coll'anemia degli infermi, chè solo nelle anemie perniciose ed in quelle postemorragiche si raggiunge la cifra di 1022-1023. Non poteva essere in relazione colla debolezza cardiaca poichè nei disturbi di circolo in generale la densità del siero resta normale od è solo di poco diminuita.

Non poteva quindi che porsi in relazione o con una nefrite o con uno stato di cachessia acuta.

Ma nei nostri malati esisteva una vera nefrite? Il Rem-Picci, il quale pubblicò un bel lavoro sulle alterazioni del rene nella malaria, distingue le albuminurie dalle nefriti; e tra le prime quelle febbrili, quelle postmalariche e quelle dei cachettici ; tra le seconde le nefriti acute febbrili e postmalariche, quelle croniche e quelle amiloidee. Egli però fa osservare che mentre gli altri autori battezzarono col nome di semplici albuminurie i casi accompagnati da edemi e da elementi renali figurati nelle orine, egli riporta questi fenomeni alle nefriti acute leggere. I nostri casi per conseguenza si dovrebbero ravvicinare a questa categoria.

Giova però osservare che nei casi del Rem-Picci, mentre si ebbero edemi più o meno diffusi, specie alla faccia, le orine furono un po' scarse, scure, con quantità *non trascurabili* di albumina, ma non eccessive, con sedimento più o meno abbondante di emazie, cilindri ialini ed epiteliali, epiteli renali e qualche leucocito. La forma morbosa non fu accompagnata da gravi disturbi generali, talora però da qualche sintomo uremico, e spesso si riacutizzò nei successivi attacchi febbrili.

Ora, à prescindere dal fatto che il porre tutti i casi di anasarca, associati anche a lievissima albuminuria, nel novero delle nefriti, supporrebbe già risolta una questione che ancora agita le menti degli scienziati, noi facciamo osservare che nei nostri casi, contrariamente a quelli del Rem-Picci, l'albuminuria fu veramente trascurabile e tale da passare inosservata ad un esame superficiale, mancarono i sintomi uremici e quelli generali, il sedimento fu scarsissimo e spesso mancante di elementi renali, e, nel caso in cui esistevano globuli rossi nel sedimento, le traccie di albumina erano formate in parte da serina, in parte da nucleo-albumina, ma da pochissima globulina; e nel sedimento esistevano anche globuli bianchi, filamenti di muco, cristalli di ossalato e fosfato neutro di calce, il che fa dubitare della provenienza del sangue dai reni. Anche nel caso III, in cui nel sedimento si notavano abbondanti urati amorfi, qualche leucocito, rarissimi cilindri ialini, di cui qualcuno con leucociti sovrapposti, e solo una volta si trovò qualche globulo rosso, l'albumina era rappresentata in piccola parte da serina, in maggior parte da nucleo-albumina, ma era dubbia la reazione della globulina.

Inoltre se si osservano i casi LX, LXIV e LXV del Rem-Picci, che sono gli unici in cui l'edema si associò a lieve albuminuria, si vede che nel primo essa persistette oltre l'edema e negli altri due vi era una netta correlazione fra la intensità degli edemi e quelli dell'albuminuria.

I nostri casi si devono quindi interpretare come albuminurie transitorie e non come vere nefriti. Naturalmente in essi non poteva trattarsi di nefriti croniche, chè mancava ogni indizio di alterazioni retiniche, di ateromasia, di disturbi cardiaci, di cronicità nel decorso, il quale ebbe anzi tendenza ad una rapida guarigione.

Ma per illuminarci sulla entità delle lesioni renali noi femmo anche le prove della glicosuria da florizina e studiammo l'eliminazione del bleu di metilene.

Noi iniettammo contemporaneamente 5 ctgr. di bleu e 5 mmgr. di florizina ed eccone il risultato.

Nel caso I la glicosuria florizinica fu assente in due prove consecutive; la eliminazione del cromogeno comparve dopo un tempo normale, quella del bleu fu ritardata, e l'eliminazione avvenne quasi esclusivamente sotto forma di cromogeno il quale assunse una curva continua, policiclica, con intermittenze nell'ultimo periodo della sua eliminazione, che durò 30 ore.

Nel caso II, siccome il malato non orinò regolarmente, così non si potè precisare la comparsa del bleu e quella del cromogeno: ad ogni modo 75 minuti dopo l'iniezione la reazione del cromogeno nell'orina era evidentissima, quella del bleu debole. Il massimo si ebbe dopo 7-11 ore, la scomparsa dopo 38 ore. La eliminazione fu discontinua, ciclica. Lo zuccaro comparve contemporaneamente al bleu ed al cromogeno, in quantità totale di gr. 1. 08, e scomparve nell'ora successiva.

Nel caso III il cromogeno comparve dopo un'ora, il bleu dopo 3 ore, e si eliminò sempre in poca quantità, non raggiungendo mai un'altezza massima nella sua eliminazione, che duró 26 ore e mezzo. Si ebbe una eliminazione dissociata intermittente. La glicosuria florizinica mancò.

Ora, esaminando questi risultati dobbiamo dire subito, che alle curve policicliche od intermittenti non si può dare importanza per giudicare dello stato dei reni; perchè esse, come dimostrò lo Chauffard, sono piuttosto l'indizio di una alterazione della cellula epatica la quale nella malaria è quasi sempre più o meno compromessa. Maggior valore si deve, secondo gli autori, dare al ritardo nella comparsa del cromogeno o del bleu, alla dissociazione nella loro eliminazione, alla durata ed al momento in cui si ebbe il massimo della eliminazione stessa, infine alla quantità eliminata. Ora, nei nostri anasarcatici, per quel che riguarda l'inizio dell'eliminazione, esso in generale fu ritardato per il bleu, ma non sempre per il cromogeno; la eliminazione in generale fu dissociata, la durata fu press'a poco normale, la quantità del bleu eliminato talora scarsissima ed il suo massimo di eliminazione o non si ebbe o fu ritardato. Se poi si considera che in un caso non ottenemmo nè anche la glicosuria florizinica, si vede. come secondo i sostenitori della prova del bleu e della florizina, in base alla esplorazione della funzione renale noi dovremmo ammettere una lesione dei reni. Siccome poi secondo la maggioranza degli autori nelle nefriti interstiziali si ha ritardo nella comparsa del bleu e del cromogeno ed eliminazione scarsa, ma prolungata, di queste sostanze, nelle nefriti epiteliali talora comparsa precoce del bleu, che rapidamente raggiunge il suo massimo e durata media di 36 ore, talora permeabilità diminuita e nelle nefriti acute o permeabilità normale o solo diminuita nell'inizio, così i casi nostri si accosterebbero a quelli di nefrite acuta.

Ma non tutti sono d'accordo sul valore che si deve attribuire a queste prove, che anzi alcuni vogliono togliere ad esse, e specialmente a quella della florizina, ogni importanza. Per conseguenza noi credemmo opportuno di fare alcune ricerche comparative in altri individui malarici non anasarcatici per formarci un concetto del come in tali infermi procedesse la glicosuria florizinica e la eliminazione del bleu. Eccone qualche esempio:

Osservazione XIII. — Malarico convalescente, anemico con notevoli disturbi nervosi, non albuminurico.

La eliminazione del bleu fu dissociata, continua, ciclica non ritardata; il massimo del bleu si ebbe dalla 5ª alla 9ª ora, la durata fu di 45 ore.

La glicosuria florizinica comparve dopo 45′ e cessò nell'ora successiva.

Osservazione XIV. — Malarico quartanario non albuminurico. Al momento della iniezione non ha febbre, ma l'ebbe il giorno prima.

La eliminazione del bleu fu continua, policiclica, dissociata (prima comparve il bleu), normale nell'inizio.

Il massimo si ebbe tra la 3ª e la 5ª ora e successivamente si ebbero altri due massimi. La durata fu di 40 ore.

La glicosuria florizinica comparve dopo 30′, fu debolissima e durò anche nella mezz'ora successiva.

Osservazione XV. — Malarico quartanario. Si pratica l'iniezione mentre il malato ha la febbre.

L'eliminazione del bleu fu alquanto ritardata tanto per il bleu quanto per il cromogeno; non fu dissociata, a tipo irregolare continuo quasi ciclico, ma con qualche intermittenza alla fine. Il bleu non raggiunse mai un vero massimo, ma fu sempre eliminato in scarsa quantità. La durata fu di 25 ore.

La glicosuria florizinica non si ottenne. Però ripetuta la prova nel momento d'apiressia essa comparve dopo 30′ e durò anche nella mezz'ora successiva.

Osservazione XVI. — Malarico convalescente con disturbi nervosi, un po' anemico, non albuminurico.

L'eliminazione del bleu fu ciclica, dissociata, ritardata per il bleu (il cromogeno comparve dopo un'ora, il bleu nella orinata successiva). Il massimo del bleu si ebbe tra la 5ª e la 9ª ora; la durata di eliminazione fu di 45 ore, ma l'eliminazione si fece quasi esclusivamente come cromogeno.

La glicosuria florizinica si ebbe dopo 30′ e durò circa due ore.

Come si vede adunque, un ritardo nella comparsa del bleu o del cromogeno nell'orina, un tipo di eliminazione dissociato, un ritardo nel raggiungere il massimo, una curva policiclica e talora intermittente, ed una eliminazione fatta quasi esclusivamente per mezzo di cromogeno, si può avere anche in malarici convalescenti i quali non presentano altro indizio di lesione renale. La prova del bleu non ci illumina affatto sulla entità della lesione renale nei casi nostri e lo stesso dicasi della mancanza della glicosuria florizinica, la quale fece difetto in tanti altri casi che per brevità non riportiamo.

La permeabilità dei reni per l'acqua fu da noi studiata anche per mezzo delle iniezioni endovenose di una soluzione al 0.90 per cento di cloruro sodico. Ora nel caso III, quando la temperatura era normale e la diuresi abbondante, il liquido introdotto nelle vene fu emesso tutto per le orine. Infatti la diuresi dopo la prima iniezione salì da 1200 a 2560, per poi il giorno dopo ridiscendere a 1280; dopo la seconda iniezione salì da 1280 a 2285, per ridiscendere poi a 1440.

Ciononostante il tenesmo e la diarrea aumentarono considerevolmente dopo la prima trasfusione salina e molto meno dopo la seconda; ma specialmente nelle otto ore che la seguirono le feci furono più liquide dell'ordinario. La terza iniezione endovenosa fu allo stesso malato praticata quando la diuresi era molto scarsa, e quando esisteva leggera febbre serotina, dovuta non alla malaria, ma all'enterocolite ulcerosa. Ora dopo di questa trasfusione di cc. 950 di liquido la diuresi che nei giorni precedenti era di circa 500 cc., salì a 1110 ed il giorno dopo discese a 885, per poi mantenersi a questa altezza anche in seguito. Evidentemente quindi una parte del liquido non fu eliminata per le orine. Anche questa volta le scariche alvine dopo la trasfusione furono più liquide, più numerose e più abbondanti dell'ordinario, il che ci indica che in questi infermi una parte del liquido viene eliminata per l'intestino; cosa del resto veduta anche dal Dastre e dal Loye nei conigli e nei cani ai quali praticavano iniezioni endovenose di soluzione fisiologica di cloruro sodico. Per conseguenza questo fatto non può mettersi nel conto di una minor permeabilità dei glomeruli malpighiani; ma dobbiamo pensare che la superficie alterata dell'intestino presenti una più facile via alla trasudazione vasale, tanto più che lo stesso fatto fu da noi osservato quando di impermeabilità renale per i liquidi, non si poteva certo parlare, chè si aveva una diuresi di cc. 1200-2200, la quale sotto l'azione della trasfusione salina, aumentò anche più di quel che non comportasse la quantità di liquido introdotto; dimostrando con ciò che nonostante la maggior secrezione intestinale la soluzione cloruro-sodica aveva eccitato il rene ad una diuresi maggiore.

Ma anche nel caso I l'iniezione endovenosa di cc. 950 di soluzione fisiologica di cloruro sodico fu seguita da un aumento appena apprezzabile della diuresi; sebbene, quando essa fu praticata, l'infermo fosse guarito, anzi prossimo ad abbandonare l'ospedale. Ed in questo malato non notammo neanche una maggior emissione di feci come nel caso precedente, probabilmente perchè in esso le alterazioni intestinali erano già guarite.

Invece in un altro malarico non albuminurico nè anasarcatico, la trasfusione endovenosa di cc. 950 di soluzione fisiologica cloruro-sodica provocò un aumento della diuresi da 1600-2000 a 3250; il che vuol dire che, non solo fu eliminata tutta l'acqua introdotta, ma anzi si ebbe anche un certo effetto diuretico.

Data la discrepanza dei risultati ottenuti non si possono quindi tirare conclusioni certe. Specialmente bisogna andar cauti nell'asserire che in tali infermi esiste una tendenza a trattenere l'acqua nell'organismo, ossia una certa impermeabilità dei reni per l'acqua, perchè dalle esperienze fatte dal Magnus sugli animali risulta che dell'acqua introdotta nelle vene, ora ne è ritenuta più ora meno, sebbene la velocità dell'iniezione e la quantità di liquido introdotta sia press'a poco la stessa.

Ma anche altri argomenti ci fanno porre in dubbio il nesso fra l'albuminuria e l'anasarca.

Nel caso I noi avemmo una recidiva di febbri estivo-autunnali, che fu da noi lasciata svolgere per 5 giorni consecutivi senza intervento terapeutico. Orbene, come appunto suole talora accadere nelle albuminurie malariche, in tal caso la albuminuria durante il periodo febbrile aumentò, mentre la quantità d'orina rimase piuttosto abbondante, tanto che gli edemi continuarono a diminuire. Vero è che l'aumento dell'albuminuria non fu tale da sorpassare la quantità di tracce evidenti; ma se si riflette che in tutti e tre i primi casi, anche nel periodo acuto dell'anasarca, si trattò sempre di tracce di albumina, la cosa è pur sempre da tenersi in conto.

Anche nel caso III col ricomparire della febbre si ebbe la ricomparsa dell'albuminuria, la quale però precedette l'elevazione febbrile di circa 32 ore, senza contare che già 3 giorni prima si era avuta una transitoria albuminuria indipendentemente dalla febbre. Anche qui la recidiva della febbre e dell'albuminuria non fu accompagnata da ricomparsa degli edemi; i quali invece, sebbene in modico grado, fecero ritorno in un periodo in cui l'orina era scarsissima, ma priva affatto di albumina.

Anche nel caso IV, in cui la febbre, da noi lasciata senza terapia, continuò per vari giorni, l'anasarca andò diminuendo sebbene si avesse una leggera accentuazione dell'albuminuria, la quale, mentre prima era dimostrabile solamente col reattivo dello Spiegler, poi lo fu anche coll'acido acetico e ferrocianuro potassico.

Ma l'anasarca non si può porre in relazione con una supposta nefrite, anche perchè, se è vero che non esiste relazione costante fra edemi ed idremia nefritica, e che dagli studi dell'Hammerschlag risulta che l'idremia manca nel rene raggrinzato, non è costante nella nefrite parenchimatosa con diuresi scarsa e forte albuminuria, ed è massima nella nefrite parenchimatosa cronica con po-

liuria e forte albuminuria; è pur vero che nella nefrite l'idremia solo raramente è dimostrabile quando manca l'idropisia, e che essa non precede mai l'edema. Invece nei nostri infermi l'idremia esisteva anche all'infuori del periodo degli edemi, e quindi essa non si può mettere in rapporto con una lesione renale, in cui, anche se si associa una malattia di cuore, l'idremia si ha solamente se esistono edemi. Nè l'idremia poteva esser messa nel conto di una ritenzione di acqua nell'organismo determinata da minor permeabilità dei reni, con che per esempio l'Hammerschlag cerca di spiegare l'idremia della maggior parte delle nefriti, perchè essa esisteva anche quando la diuresi era normale od addirittura abbondante. Infine anche nei casi in cui l'orina era scarsa non si poteva parlare d'impermeabilità dei reni per l'acqua, perchè quando artificialmente diluimmo il sangue la diuresi aumentò considerevolmente. A spiegare la scarsità delle orine bastavano forse i disturbi intestinali.

L'idremia quindi si può nei casi nostri avvicinare a quella che si ha negli stati cachettici, per esempio in quelli consecutivi a tumori maligni, e quindi noi potremo veramente parlare di cachessia acuta.

Ma per produrre l'anasarca non basta una semplice idremia; ma è necessaria anche un'alterazione delle pareti vasali. Ora, siccome pare che difficilmente essa possa esser determinata dal semplice stato idroemico del sangue, così occorre vedere quale sia la causa di questa più profonda alterazione della crasi sanguigna e se essa sia sotto l'influenza della malaria di per sè, o di qualche complicazione di essa. Che si tratti di malarici, nessuno vorrà dubitarne; che la malaria abbia un alto potere emodiscrasico, è cosa già da lunghi anni dimostrata dal Baccelli: nessuna meraviglia quindi che nella cachessia cronica possa succedere l'anasarca. Ma la cosa non è tanto semplice ad ammettersi per i malarici nostri, in cui la infezione durava da pochi mesi. Ben si sa, per le ricerche del Marchiafava, che, in seguito ad un accesso pernicioso, si può avere uno stato di anemia paragonabile a quello che consegue alle più gravi emorragie; ma in nessuno dei nostri infermi si presentarono mai accessi perniciosi; chè anzi le febbri furono talora di una mitezza straordinaria, e di durata molto breve. Nella malaria in sè non troviamo quindi la ragione sufficiente di questa cachessia acuta.

Ora, se noi esaminiamo il quadro clinico di tali infermi, vediamo che l'unico fatto comune a tutti sono le cattive condizioni igieniche e dietetiche; ma ancor più i disturbi gastro-intestinali, i quali talora ebbero una durata ed una intensità veramente straordinaria. Inoltre tutti i casi furon da noi osservati nel medesimo mese, ossia in dicembre.

Ora, la causa di questi disturbi gastro-intestinali non si deve certo cercare nell'idremia, perchè, se è vero che la trasfusione di grandi quantità di soluzione fisiologica di cloruro sodico aumentò talora la diarrea di questi malati, è pur vero che il carattere delle feci non era quello della diarrea sierosa, ma quello di una vera lesione spesso ulcerativa dell'intestino. Già il Marchiafava ed il Bignami avevano osservato che, quando vi sono frequenti recidive complicate a diarrea, specie con emissione di feci sanguinolente, la diarrea può persistere anche dopo gli attacchi febbrili, e finalmente presentare la forma clinica dell'enterite ulcera-

tiva; ora nei nostri casi l'enterite ulcerativa potè esser dimostrata direttamente nel caso III coll'esame rettale, e che essa non dipendesse direttamente dall'ameba malarica, ma dovesse porsi in relazione con altri germi, i quali devono aver trovato facile attecchimento in causa delle alterazioni regressive dell'epitelio intestinale, determinate dalla localizzazione intestinale del plasmodio, è dimostrato dalla inefficacia che la chinina esplica contro queste diarree, e dal fatto che il Baccelli dimostrò non possedere il parassita malarico potere flogogeno.

Ora, che una enterite ulcerativa possa, specie quando si manifesta nel decorso di malattie infettive, esser causa di anasarca è un fatto certo. Abbiamo già accennato ai casi di idrope nei bambini consecutiva a enteriti acute o croniche; ma anche nei casi di anasarca osservati dal Cassel nei bambini in seguito a varicella, a mughetto, ecc., ed in cui non esisteva albuminuria, i disturbi digestivi acuti o subacuti precedettero anche di diversi giorni la comparsa degli edemi. Senza contare che la mancanza della diarrea non fa escludere in tali casi le alterazioni intestinali, chè in uno dei bambini anasarcatici del Wagner, sebbene la diarrea sia stata leggera e tardiva, si riscontrarono ulcerazioni gravi e catarro del colon; in un altro, in cui la diarrea mancò, si rinvenne all'autopsia un catarro intestinale di grado discreto con emorragie; ed anche in uno dei malati del Cassel, in cui il vomito e la diarrea erano cessati già da 8 settimane, alla sezione si ritrovarono alterazioni notevoli del crasso. Infine, nel caso di anasarca post-morbilloso del Giarrè, quando si svilupparono gli edemi, l'esantema era scomparso quasi da 3 settimane, ma esistevano i segni di quell'enterocolite, che non è rara in seguito al morbillo.

Ed in questo caso la febbre, l'anasarca e la dissenteria camminarono, come dice il Giarrè stesso, di pari passo. I casi poi di anasarca post-tifoso non contraddicono certamente all'etiologia intestinale degli edemi.

Anche nell'anasarca essenziale degli adulti spesso precede la diarrea, come accadde in vari casi del Wagner, in molti di quelli del Talma e in qualcuno di quelli raccolti dal Galvagni e Mazzotti.

Ora, tutti o quasi tutti questi anasarchi consecutivi a disturbi intestinali hanno, come quelli dei nostri casi, la caratteristica di iniziarsi dagli arti inferiori, di associarsi a dilatazione e debolezza del cuore, a secchezza della cute, a temperatura normale o subnormale, ad inappetenza, a mancanza di albuminuria e per lo più anche di edema polmonare. In tutti poi precede un periodo di pallore della cute, di emaciazione, di cachessia acuta; in quasi tutti il decorso è rapido e generalmente benigno.

Il Talma ammette nei suoi casi un certo nesso colla rachitide, e il Wagner accenna anche, per l'anasarca dei bambini, all'ambiente sfavorevole, alla mala nutrizione ed all'anasarca, che in un caso colpì la madre, in un altro la sorella, ed alla possibilità delle recidive: condizioni tutte che, in gran parte si riscontravano anche nei nostri malarici. Anzi, per dimostrare quale influenza possa in determinate circostanze esercitare il genere di alimentazione, noi ricorderemo come l'Hartmann abbia, con una alimentazione fatta esclusivamente con prosciutto (gr. 1000 *pro die*), provocato idrope generale ed albuminuria, e in seguito

ad un'alimentazione di solo pane, fatta dopo che l'individuo in esperimento era stato nutrito con solo formaggio, abbia veduto comparire rapidamente un anasarca, che raggiunse il massimo d'intensità al decimo giorno, e che non fu accompagnato da albuminuria.

Ma per provocare gli edemi nei nostri malarici non sono sufficienti i disturbi intestinali ed il consecutivo riassorbimento di tossine, ma, come dimostreremo in seguito, vi devono concorrere anche altri fattori, quali l'azione del freddo, la debolezza cardiaca, ecc.

Il fatto poi di trovare talora associata all'anasarca anche una lieve albuminuria, non ci autorizza ancora a mettere quello in relazione con questa, chè le stesse tossine possono produrre l'uno e l'altro effetto. Infatti alle ragioni più sopra esposte si deve aggiungere che le lèsioni del rene sono frequenti in seguito ai disturbi intestinali dei bambini, specie se lattanti (Kjelberg, Parrot, Hirschsprung, Baginski, von Hoffsten, Epstein, Czerny e Moser, Bernard, Felsenthal, Simmonds, ecc.), eppure non vi è alcuna relazione fra la loro gravità e la comparsa ed il grado degli edemi. Ma anche negli adulti, nelle diarree e nelle stipsi ostinate, si vide con una certa frequenza comparire l'albuminuria e la cilindruria; ma non l'anasarca. Già fin dal 1878 il Fischl richiamò l'attenzione sulla presenza di cilindri ed epiteli renali, che, anche senza albuminuria, si osservano nell'orina in certe forme di catarro intestinale acuto; ed in seguito lo Stiller vide che in casi di diarree acute, profuse, acquose, associate o no a vomiti, ma senza febbre, si poteva avere anche albuminuria, la quale secondo lui dipendeva dalla forte perdita di acqua per l'intestino e forse anche da una causa tossica. Questa albuminuria sarebbe favorita dall'alcoolismo, dall'anemia, dalle cattive condizioni igieniche e da altri fattori, quali la debolezza cardiaca, e sopratutto l'intensità dei fenomeni intestinali. L'albuminuria nella diarrea fu anche descritta dal Singer e dal Kobler; e quest'ultimo trovò che anche in certe forme di costipazione acuta si può avere nell'orina albumina, cilindri ialini ed anche granulosi, il che era già stato notato per le ernie incarcerate dall' Englisch e dal Senator, e fu poi confermato dall'Engel. Il Kobler ammette in questi casi una ischemia riflessa dei reni, determinata dal dolore; ma secondo noi si deve dare molto peso anche al riassorbimento di tossine intestinali. Ed infatti recentemente il Wallerstein, chiudendo l'orificio anale a conigli e cani, provocò nei primi albuminuria e cilindruria, nei secondi solo cilindruria, ed all'autopsia si trovarono degenerazioni degli epiteli renali, specie di quelli dei tubuli contorti, che difficilmente si possono porre nel conto di una semplice ischemia di natura nervosa.

Nei nostri casi l'albuminuria non era in relazione colla posizione del corpo, chè essa non si vide aumentare dopo che l'infermo aveva camminato; non in relazione coll'azione del freddo, chè sotto l'influenza di questo rimase invariata (il che è anche contrario all'idea che nei nostri malarici si trattasse di vera nefrite acuta e non di semplice albuminuria); non in rapporto col momento dell'elevazione febbrile, chè essa in generale non risentì alcuna influenza dalla comparsa della febbre, o, se aumento si ebbe, esso comparve indifferentemente nelle ore in cui vi erano elevazioni di temperatura, od in quelle di apiressia.

L'unico fatto costante era quello che in generale l'albuminuria era un po' più forte nelle ore del giorno (8 pom.-8 ant.) anzichè in quelle della notte; e siccome tal fatto non può mettersi in relazione col moto, e colla posizione degli infermi, perchè si verificava anche se questi stavano a letto, è logico porlo in relazione col lavorio digestivo e colle anormali fermentazioni intestinali. Nel malato III noi seguimmo per più di un mese e mezzo comparativamente il comportamento dell'indacanuria e quello dell'albuminuria; ma a vero dire non riscontrammo che le oscillazioni dell'una procedessero parallele con quelle dell'altra. Anche nella stessa giornata al massimo dell'albuminuria talora corrispose il minimo dell'indacanuria, e viceversa; e lo stesso fatto si ebbe nel caso I. Ma se invece di considerare l'indacanuria, noi teniamo conto della gravità dei disturbi intestinali, noi vediamo che quando questi erano maggiori anche l'albuminuria era maggiore, e quando quelli cessarono anche questa scomparve; e tale concetto è certo migliore chè l'indacanuria nelle malattie intestinali spesso manca nella dissenteria ed in generale quando le lesioni sono localizzate nel crasso.

* * *

Volendo ora riassumere il quadro clinico dei nostri infermi, possiamo dire che si trattava di individui di sesso maschile, dell'età di 18-50 anni, contadini, senza eredità nè nervosa, nè artritica, nè alcoolica, senza precedenti sifilitici od alcoolici, due dei quali da bambini avevano sofferto il morbillo, uno anche una carie al calcagno, uno non aveva avuto alcuna malattia, uno aveva spesso sofferto di disturbi intestinali. Il tempo della loro dimora in località malariche, prima della comparsa dell' anasarca, fu vario; ma, tranne nel caso II, molto breve, oscillando fra 6 e 2 mesi e mezzo. Più breve ancora fu il tempo, se si considera il momento in cui essi furono assaliti dalle prime febbri, chè allora i mesi si riducono a 5 nel caso III, a 20 giorni nel caso I, a pochi giorni nel caso IV. Ma anche nel caso II, nonostante che il malato da 7 anni si recasse dall'ottobre al giugno in luogo malarico, l'infezione rimonta solo ad un mese prima dell'anasarca, il che conferma le vedute del Tomaselli, del Marchiafava e del Bignami, che cioè l'anasarca colpisca specialmente le persone che da poco giunsero in località malarica. I parassiti da noi trovati nel sangue o durante l'anasarca o nelle recidive avute in seguito appartengono, per i primi due casi alle forme estivo-autunnali, per il III alle terzanarie, per il IV alle forme miste di terzana estivo-autunnale e di terzana primaverile. Siccome però anche nel terzo malato le febbri furono contratte alla fine di luglio, non si può certo escludere che nell'inizio non si trattasse anche qui di febbri estivo-autunnali, tanto più che dal racconto che faceva l'infermo appariva che esse non avevano alcun andamento costante. Se poi si ricerca dopo quanti accessi febbrili si iniziarono gli edemi noi vediamo che: nel caso III la febbre, iniziatasi nel luglio, recidivò ogni 8-10-15 giorni, ed ogni accesso durava solo un giorno; nel caso II si ebbe nel novembre un periodo di 10-12 giorni di febbre, che si ripetè dopo una diecina di giorni, accompagnato quasi subito dagli edemi; nel caso I

l'anasarca si iniziò al terzo accesso febbrile e nel IV al secondo accesso. In tali casi le febbri non presentarono mai gravità eccezionale: nel caso III il malato ad ogni accesso prendeva il chinino; ma nell'intervallo fra i varî accessi non faceva alcuna cura; nel caso II le febbri furono, dopo una diecina di giorni, troncate con iniezioni di chinino, e nella recidiva il malato prese solo piccole dosi di chinino. Nel caso I, il primo accesso fu curato col chinino; il II scomparve senza far uso di medicamenti, e il terzo fu trattato con dosi insufficienti di chinino. Nel caso IV noi potemmo lasciare per varî giorni la febbre senza terapia.

Pare quindi che in questi infermi non sia mai stata fatta una cura protratta ed energica antimalarica, il che però accade molto spesso tra i contadini della campagna romana. Uno di essi (II) anzi asserisce che il chinino era la causa della diarrea, e pare che per questa ragione si astenesse dal prenderne grandi dosi; ma, senza negare la possibilità del fatto, noi riteniamo che la diarrea fosse piuttosto in relazione colla febbre, poichè essa si aveva anche se il malato non faceva uso di chinino.

Nel caso I le febbri si iniziavano con brivido di freddo, ma il sudore fu scarso; nei casi II e IV si aveva il brivido, ma il sudore mancò affatto fin dai primi accessi, e nel caso III spesso mancò il brivido iniziale; ed il sudore, nelle successive recidive, divenne sempre più scarso, e durante gli ultimi accessi molto spesso mancò affatto.

Si può quindi dire che in tutti questi casi gli edemi furon preceduti per un tempo più o meno lungo da una soppressione della secrezione del sudore.

L'alimentazione ordinaria nel caso I, in cui l'edema si svolse precocemente, fu sempre scarsa, e consistette in farinacei e legumi; nei casi II e III essa fu sufficiente, e composta di polenta, pane, verdura e minestre; nel caso IV fu piuttosto insufficiente e consistente quasi esclusivamente in polenta di grano turco.

Se poi si considera lo stato delle funzioni gastro-intestinali nel periodo che precedette gli edemi, si vede che il malato I, fin dal primo accesso, ebbe inappetenza, e si nutrì anche più scarsamente dell'ordinario, e dopo il terzo accesso fu preso da diarrea (6 7 scariche al giorno); nel caso II l'appetito si conservò fino all'ultimo, ma nel secondo periodo di febbri comparve diarrea (3 4 scariche al giorno); nel caso III la diarrea sanguinolenta ed il tenesmo cominciaron circa 3 mesi prima degli edemi, e dopo un mese vi si aggiunse grande inappetenza; nel caso IV fin dal secondo accesso si notò diarrea profusa. Ma i disturbi gastro-intestinali manifestaron la loro influenza anche nell'ulteriore andamento degli edemi, chè la scomparsa di questi fu in tutti i casi preceduta dalla cessazione o dal miglioramento di quelli.

Quanto alle cause reumatizzanti pregresse non ne troviamo alcuna nei casi II e IV; invece il malato I vi si espose frequentemente, ed anche poco prima dell'anasarca si era esposto alla pioggia. Così pure il malato III abitava in luoghi umidi, andò soggetto spesso a cause reumatizzanti ed anche poco tempo prima degli edemi aveva preso freddo e pioggia. Si deve però notare che l'azione del freddo si deve certamente ammettere, se si considera che gli edemi si svilupparono sempre nel mese di dicembre, il quale nel 1901 fu nelle nostre regioni insolita-

mente rigido. Quanto poi ad una straordinaria iperestesia individuale per il freddo noi abbiamo che essa esisteva fin da bambino nel caso II, che nei casi III e IV essa si ebbe negli ultimi tempi che precedettero gli edemi, e che solo nel caso I essa veniva negata dall'infermo, sebbene, appena veniva scoperto un poco, egli la dimostrasse in modo evidente.

Gli edemi si iniziarono ai piedi nei casi I, III e IV, allo scroto ed al pene nel caso II, e si diffusero poi agli arti inferiori, al tronco, e nei casi III e IV anche alla faccia. Le mani e le braccia invece furono nei due primi casi risparmiate, nel caso III essi occupavano la radice di uno degli arti superiori, nel caso IV occuparono tutti gli arti superiori. Costantemente, quando i malati durante il giorno rimanevano alzati, gli edemi erano più forti alla sera di quel che non fossero al mattino. L'edema era molle, per cui colla pressione digitale facilmente si lasciava un'impronta più o meno profonda; però nel caso III, che fu il più ostinato, si vide, specie alla faccia, l'edema divenire piuttosto duro; cosicchè anche quando il malato, dopo circa sei mesi di malattia, uscì dall'ospedale aveva la faccia tumida; ma la pressione digitale non vi lasciava alcuna impronta. Un fatto simile si notò anche nell'osservazione IV.

Nei nostri infermi in generale non si avvertirono nè paralisi, nè cefalea, nè vertigine, nè sonnolenza, nè tendenza a svenimenti, nè emorragie, se si eccettua una epistassi avuta nel caso III, nè dolori, nè parestesie, nè disturbi della sensibilità, nè tremori. Solo nel caso III si ebbe un po' di sonnolenza e di cefalea, e, durante lo svolgimento della malattia, ad un dato momento comparvero dolori agli arti inferiori, con dolorabilità alla pressione dei tronchi nervosi. Nel caso II, dopo i primi accessi febbrili, si presentarono macchie di vitiligine simmetriche alle due mani, le quali continuarono a crescere anche durante la sua degenza nella clinica, e specialmente durante una recidiva delle febbri.

I malati presentarono in generale diarrea (6-8-10-20 ed anche più scariche al giorno); le feci furono o liquide o semiliquide, e contenevano muco e sangue. Si avevano pochi dolori addominali; ma spesso tenesmo rettale che talora raggiungeva un grado veramente straordinario. Nei casi in cui esso fu molto molesto l'esame rettale fece vedere una proctite ulcerativa.

All'esame obbiettivo colpiva il pallore della cute e delle mucose. I malati però non erano cianotici nè affannati; le vene giugulari non si presentarono mai turgide. Nel solo caso III ad un dato momento si ebbe un po' di affanno notturno: però il malato non era costretto a prendere la posizione seduta, ma solo quella laterale. Esso era forse determinato dal meteorismo e dall'idrotorace bilaterale. Il sistema linfatico in generale fece vedere un certo ingorgo delle glandule linfatiche che si presentavano rotonde od ovali, piccole, molli, elastiche, non dolenti alla palpazione. La respirazione era a tipo costo addominale, ed all'esame dei polmoni solo raramente si trovò alla base qualche rantolo secco od umido a medie bolle, non risonante. Per lo più non si ebbe idrotorace: nel solo caso III esso si manifestò in scarsa quantità dopo che già era trascorso molto tempo dall'inizio della malattia. Non si notò mai edema polmonare. Il cuore raramente si presentava di volume normale, ma per lo più dilatato nelle sue sezioni

destre, dilatazione che scomparve col migliorare delle condizioni generali degli infermi. Alla punta del cuore e talora su tutta la regione cardiaca si udiva un prolungato rumore di soffio dolce che occupava il piccolo silenzio e che si attenuava quando il malato faceva qualche esercizio muscolare. Il secondo tono della polmonare era accentuato, e talora un po' lo era anche il secondo tono aortico. Col migliorare delle condizioni generali dell'infermo il soffio sistolico andò scomparendo; ma per un certo tempo si notò ancora il primo tono parafonico ed il secondo tono polmonare accentuato. Colla guarigione degli infermi l'esame del cuore non fece più rilevare alcunchè di anormale.

L'addome per lo più era un po' meteorico, ma in generale non mostrò segni evidenti di ascite, tranne solo nei casi III e IV, nei quali fu osservata transitoriamente ed in scarsa quantità. Il fegato o era normale o solo di poco aumentato di volume e di consistenza. La milza era in tutti ingrandita, ma tutt'al più arrivava a un dito e mezzo sotto l'arcata ipocondriaca.

Il polso fu piuttosto molle e raro. Le arterie o di consistenza normale o leggermente dure.

Le orine, se si presta fede al racconto degli infermi, durante la formazione degli edemi furono nel caso II sempre limpide ed abbondanti: nel caso I un po' cariche, ma di quantità normale, e nei casi III e IV scarse e scure. Però, quando i malati furono da noi esaminati, le orine erano sempre scarse se gli edemi erano nel periodo di aumento; e solo quando questi erano stazionari le orine furono emesse talora in quantità discrete. Ciò ci fa mettere in dubbio la loro abbondanza nel periodo di formazione degli edemi. La loro densità era press'a poco normale, nè molto forte anche nei casi in cui le orine erano scarse. Il colorito tendente al rossastro; ma raramente coll'aspetto delle orine da stasi. Nel primo momento esse contenevano sempre traccie appena apprezzabili di albumina, costituite da nucleoalbumina e da serina, ma da pochissima globulina. Vi erano quantità variabili d'indacano, assenza di zuccaro, di pigmenti biliari e, tranne nei periodi di febbre, di urobilina. Il sedimento era scarso e costituito da leucociti, qualche emazia, filamenti di muco, qualche cilindroide e cristalli di ossalato e fosfato neutro di calce. Talora però si riscontrarono anche cilindri ialini, o cilindri con leucociti sovrapposti, o frammenti di cilindri epiteliali. Se il sedimento fu abbondante, ciò fu dovuto alla presenza di abbondanti urati.

L'albuminuria non aumentò facendo a lungo camminare l'infermo all'aria fredda con pochi indumenti, ed in tal modo non si ebbe una esacerbazione neanche degli edemi. Aumentò un poco durante le recidive delle febbri malariche, sia estivo autunnali, sia terzanarie, quando esse furono lasciate decorrere senza chinino; ma diminuì appena queste furono troncate col chinino. Non si notò un rapporto costante fra il comportamento dell'albuminuria e quello dell'indacanuria; ma in generale le traccie d'albumina furono più evidenti nelle orine del giorno che in quelle della notte, le quali molto spesso furono superiori per quantità a quelle del giorno. La minor quantità di albumina però si notò anche quando esse erano meno abbondanti di quelle del giorno.

L'esame del sangue fece rilevare una diminuzione notevole, ma non sempre

fortissima, del numero dei globuli rossi. Il valore globulare delle emazie era normale, o leggermente superiore alle cifre fisiologiche. Il numero dei leucociti fu aumentato, il loro rapporto coi corpuscoli rossi aumentato.

Il sangue, posto in una provetta e lasciato alla temperatura ambiente, senza aggiunta di sostanze anticoagulanti, sedimentava con estrema facilità, e la quantità del plasma e quella del siero furono tanto maggiori quanto più grave era la malattia, e quanto più si era prossimi al periodo anasarcatico. Il peso specifico del siero si dimostrò sempre bassissimo; quello del sangue fu un po' basso; ma non sempre proporzionalmente a quello del siero.

Gli edemi nel caso I scomparvero una prima volta in seguito ad una cura di iniezioni di ferro, stricnina ed arsenico; ma poi, senza che si fossero ripresentati i disturbi intestinali, col recidivare delle febbri malariche, gli arti inferiori cominciarono di nuovo a farsi edematosi. Si deve però notare che nell'uscire la prima volta dall'ospedale il malato sebbene non avesse più edemi, era ancora debole, anemico e notevolmente denutrito.

Nel caso III l'anasarca generale scomparve una prima volta dopo 7 giorni, senza che l'infermo facesse alcuna cura, nè si mettesse ad una dieta speciale. Poi dopo 8-10 giorni, perdurando la diarrea e le cause reumatizzanti, ed essendo aumentata la debolezza generale, accompagnata da lievi elevazioni serotine di temperatura, ricominciarono gli edemi, che anche questa volta si iniziarono agli arti inferiori e poi si diffusero a tutto il corpo. È da notare che questo infermo, come il precedente, nonostante l'anasarca notevole, continuò a lavorare, e fece ricorso all'ospedale solo quando vide recidivare l'edema; nello stesso modo che il malato precedente vi ricorse a causa di un accesso febbrile più grave del solito.

Per conseguenza le recidive degli edemi sembrano essere frequentissime in questi malati, e possono avvenire anche se non ricompaiono i disturbi intestinali, purchè non sia cessato lo stato di cachessia acuta che si era sviluppata in antecedenza.

Quanto al tempo che impiegano gli edemi a scomparire, esso fu vario, oscillando fra pochi giorni ed alcuni mesi. La scomparsa però in generale avviene in modo rapidissimo, ed è preceduta dalla cessazione dei sintomi intestinali.

La prognosi nei nostri casi fu sempre favorevole.

Conoscendo le esperienze del Magnus, il quale avvelenando gli animali coll'arsenico e provocando poi una idremia artificiale colla trasfusione di una soluzione salina, ottenne la produzione di un anasarca che era più intenso nei punti in cui era stato iniettato l'arsenico, noi a questi malati nel periodo della convalescenza somministrammo dosi piuttosto rilevanti di arsenico; ma non vedemmo mai riprodursi l'edema, tranne forse nel caso III, in cui però sotto l'azione dell'arsenico erano aumentati anche i disturbi intestinali. In questo stesso infermo, mentre ancora c'era un certo grado di anasarca, praticammo delle iniezioni sottocutanee di arseniato di soda, ma non provocammo nè reazione, nè edema locale. Che però talora la somministrazione dell'arsenico sia seguita da edema, è un fatto noto, e noi stessi più d'una volta avemmo occasione di avvertire edemi, specialmente palpebrali, abbastanza intensi, in malarici che venivano assoggettati

alla cura arsenicale. Non pare però che nei nostri individui esistesse una disposizione speciale per questo edema da arsenico.

Quanto alla cura, noi mantenemmo i nostri malati a letto e ben caldi. Se vi era malaria in atto, la combattemmo col chinino dato per iniezione, in quanto esso per via orale aumenta talora i disturbi intestinali. Contro di questi molte volte non è necessaria alcuna cura: sarà però opportuno di astenersi mentre essi perdurano dalla somministrazione per bocca di chinino, ferro ed arsenico, che invece potrà esser fatta per la via ipodermica. Invece pare che la dieta abbia, rispetto all'anasarca, poca importanza: i malati, anche se c'è albuminuria e se gli edemi son piuttosto intensi, possono essere sottoposti ad una dieta di minestre, uova, carne, latte e pane. Se però l'enterocolite ulcerativa tenderà a farsi cronica, o se i disturbi intestinali saranno molto forti si ricorrerà con vantaggio agli enteroclismi di nitrato d'argento all'uno per mille e si dovrà dare una dieta appropriata allo stato delle funzioni gastro-enteriche. Contro il tenesmo anale si farà l'applicazione di suppositorî di belladonna ed oppio. Solo quando le funzioni intestinali saranno alquanto riordinate, si farà fare una energica cura colla mistura del Baccelli. Pare che i purganti salini siano piuttosto nocivi, e così pure la dieta puramente liquida, anche se esiste albuminuria.

Quanto alla patogenesi di questo anasarca acuto, noi, come già dicemmo, riteniamo che la malaria unita al riassorbimento di tossine dall'intestino ulcerato, od in qualunque modo leso, debba esser stata la causa prima della cachessia acuta, delle modificazioni della crasi sanguigna e consecutivamente dell'idremia, della debolezza del cuore, dell'alterazione delle pareti vasali ed anche della lieve albuminuria di questi infermi. Non possiamo però negare che anche il depauperamento dell'organismo, determinato dalla mala nutrizione e dalle diarree croniche, almeno in parte vi contribuiscano.

Questo stato di cachessia acuta e di idremia non è però sufficiente a determinare l'anasarca; ma pare che alla produzione di questo abbiano una parte importante, come già vide il Galvagni per gli edemi essenziali, il freddo e la dilatazione cardiaca, chè altrimenti non si spiegherebbe bene la comparsa di questi casi sempre nella stessa stagione invernale, e l'iniziarsi degli edemi degli arti inferiori.

Se poi la maggior permeabilità vasale sia determinata dall'azione diretta delle tossine sull'endotelio dei capillari, od avvenga in seguito a perturbamento nervoso, come farebbero credere la soppressione del sudore, la contemporanea comparsa di macchie di vitiligine in uno dei nostri casi, ecc., noi per ora non possiamo dire.

Quale parte poi spetti alle alterazioni renali, che secondo noi sono dovute a quelle stesse tossine che determinano l'idremia e l'alterazione vasale, e che probabilmente sono dovute ad una alterazione dei glomeruli, noi non sapremmo dire. Può darsi che la diminuzione della diuresi, che in tal modo si determina, sia un coefficente di una qualche importanza per aumentare l'idremia; ma certo le alterazioni renali non sono tali che ad esse sole possa venire attribuito tutto il quadro morboso, sebbene casi di anasarca *assolutamente* senza albuminuria non siano stati da noi mai osservati.

I nostri casi, specie quelli che si associano a dolori negli arti (caso III), hanno importanza anche per quel che riguarda la patologia del Beri Beri, che da alcuno viene messo in rapporto colla dissenteria, da altri colle polinevriti, da altri infine colla malaria. Probabilmente alcuni dei casi di così detto Kakke umido, in cui all'esame del sangue si riscontrarono le amebe malariche, rientrano in questa categoria; potendosi supporre che nei climi tropicali, dove i disturbi intestinali sono più frequenti, anche l'anasarca acuto da malaria sia abbastanza frequente.

Così p e. nei casi di cachessia idroemica con gangrena del Kelsch e Kiener il fatto di esser stati osservati in paesi caldi, e la presenza in essi di anestesie parziali, di paralisi con tremori coreiformi e di dolori vaghi agli arti, può anche far sospettare che alla malaria fosse associato il beri beri, o che la malaria non vi avesse gran parte,, tanto più che il Marchiafava ed il Bignami fecero osservare come la mancanza di melanosi degli organi ematopoietici, faccia escludere che in molti di essi la malaria fosse in atto, o che almeno si trattasse di malaria recente.

Ma anche il quadro morboso presentato da questi infermi è diverso da quello dei nostri malati, in cui non osservammo nè la deglobulizzazione così forte, come è descritta dal Kelsch e Kiener, nè l'andatura vacillante, nè le paralisi, nè i disturbi della sensibilità, nè l'ittero emafeico, nè le emorragie varie, nè la gangrena, l'eresipela, le escare, ecc. ecc.; neppure possono i casi nostri ravvicinarsi a quelli che il Kelsch e Kiener videro comparire improvvisamente nelle truppe in marcia in soggetti malarici.

BIBLIOGRAFIA.

1. Concato. *Sopra una forma speciale d'idropisia.* Rivista clinica, 1873, p. 1.
2. Galvagni e Mazzotti. *Contributo allo studio dell' idrope anasarca essenziale.* Giornale internaz. delle scienze mediche, 1889, p. 322 e 882.
3. Brossier. *Anasarque dans la fièvre interm.* Gaz. méd. de Nantes, 1883, n. 12.
4. Griesinger. *Infectionskrankheiten* in Virchow's Handb. d. spec. Path. u. Therapie, 1857.
5. Roux. *Maladies des pays chauds.* Paris, 1889.
6. Colin. *Traité des fièvres intermittentes.* Paris, 1870.
7. Keefe. *Some observ. on oedema with two cases of irregular oedema complic. malaria.* Boston med. a. surg. Journal, Vol. CXX, p. 481.
8. Negel. *Oedémes éphémères de nature arthritique.* Progrès méd., 1884, p. 845.
9. Riehl. *Ueber acutes umschrieb. Oedem der Haut.* Wiener med. Presse, 1888, n. 11-13.
10. Fuchs. *Ueber Episcleritis period. fugax.* Gräfe's Arch. f. Ophthalm. XLI.
11. Matas. New Orleans med. Journal. October 1887.
12. Kelsch et Kiener. *Traité des maladies des pays chauds.* Paris, 1889, p. 581.
13. Mannaberg. *Die Malariaerkrank.* Nothnagel's Spec. Path. u. Ther. Vol. III, p. 262.
14. Rem Picci. *Sulle lesioni renali nell'infezione malarica.* Il Policlinico, 1898, p. 197.
15. Marchiafava e Bignami. *La infezione malarica.* Milano, 1902.
16. Carducci. *Nefrite acuta da malaria con cilindruria senza albuminuria.* Il Policlinico (sezione pratica), 1903.

17. PHILIPP. Casper's Woch. f. die gesammte Heilkunde, 1840, p. 562.
18. QUINCKE. *Ueber einfacher Scharlachwassersucht.* Berl. klin. Woch., 1882, p. 409.
19. v. STARK. *Einfache Wassersucht nach Varicellen.* Deut. Archiv. f. klin. Med., 1896, Vol. LVII, p. 446.
20. GIARRÈ. *Anasarca postmorbilloso.* Lo Sperimentale, 1892, p. 405.
21. HENOCH. *Ueber Nephritis scarlatinosa.* Berl. klin. Woch., 1873, n. 50.
22. CADET DE GASSICOURT. *Traité des maladies de l'enfance.* Vol. II, Paris.
23. WIEDERHOFER in GERHARDT'S *Handbuch d. Kinderkrank.* Vol. IV, p. 2ª, p. 505.
24. WIEDEMANN. *Essentieller Wassersucht.* Inaug. Dissert. Kiel, 1896.
25. WAGNER. *Die sog. essentielle Wassersucht.* Deut. Archiv. f. klin. Med., 1887, XLI, p. 509.
26. CASSEL. *Nephritis ohne Albuminurie.* Berl. klin. Woch., 1900, p. 213.
27. MAZZOTTI. *Nuove ricerche ed osservazioni intorno all'idrope anasarca essenziale.* Bull. sc. med. di Bologna, 1900.
28. SENATOR. *Ueber seltene u. sog. essentielle Formen v. Wassersucht.* Charité Annalen, 1900, p. 146.
29. LUBLINSKI. *Diffuses chron. Hautödem.* Berl. klin. Woch., 1900, p. 1119.
30. BACIALLI. *Anasarca essenziale.* Riforma medica, 1902, IV, p. 580.
31. UGHETTI. La clinica moderna, 1902.
32. FILATOW. Deut. med. Zeitung, 1898, n. 14.
33. FENINI. *Sulla nefrite scarlattinosa osservata negli anni 1868 e 1869 in San Giorgio Lomellina.*
34. LECORCHÉ et TALAMON. *Traité de l'albuminurie.* Paris, 1888, p. 610.
35. ROBERTS. *Urinary diseases.* London, pagina 355.
36. LANCEREAUX. *Néphrite et arthrite saturnines, etc.* Transact. internat. med. Congress, 1881. Vol. II, p. 193.
37. STEWART. *Occurrence of a Form of chronic Bright's Disease other than typical fibroid Kidney without albuminuria.* Trans. Pan-American med. Congress, 1893, p. 191.
38. MARAGLIANO. *Nefriti senza albuminuria.* Riforma medica, 1895. Vol. IV, p. 874.
39. QUEIROLO. *Morbo di Bright successivo a scarlattina.* Riforma medica, 1896, II, p. 278.
40. EDWARDS. *Nephritis without albuminuria.* Amer. Journal of the med. sciences, 1898, p. 432.
41. LITTEN. Charité Annalen, 1882, VII, pagina 162.
42. GROCCO. *Di un caso di polinevrite con anasarca.* Rivista gener. di clinica medica, 1892, n. 4 e 8.
43. TALMA. *Hydrops inflammatorius.* Zeitschr. f. klin. med., 1895. Vol. XXVII, p. 1.
44. MAGNUS. *Ueber die Entstehung d. Hautödeme bei exper. hydräm. Plethora.* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., 1899. Vol. XLII, p. 250.
45. HAMMERSCHLAG. *Ueber Hydrämie.* Zeitschr. f. klin. Med. 1892, XXI, p. 475.
46. HARTMANN. *Hydrops u. Album. im gesunder Körper in Folge besond. Lebensweise.* Berl. klin. Woch., 1886, p. 612.
47. FISCHL. *Zur Harnunters. bei Katarrh des Darmcanales.* Prager Vierteljahresschr., 1878.
48. STILLER. *Ueber diarrhoische u. obstipatorische Albuminurie.* Wiener med. Woch., 1901, p. 257.
49. KOBLER. Wiener klin. Woch,, 1898, e Wiener med. Wochenschr., 1900.
50. WALLERSTEIN. *Ueber Cylindrurie u. Albuminurie bei künstlicherzeugter Koprostase.* Berl. klin. Wocherschr., 1901, n. 21.
51. NOTHNAGEL. *Die Erkrank. d. Darms u. d. Peritoneums,* in NOTHNAGEL'S Specielle Path. u. Ther. Vol. XIX.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. G. BACCELLI

Bradicardia parziale e malattia di Adams-Stokes

Studio clinico del Prof. AGENORE ZERI
incaricato di Semeiotica medica.

Intorno all'argomento della malattia di Adams-Stokes si è andato accumulando in questi ultimi anni un contributo di lavori, notevole per numero e per pregio, che forniscono un interessante materiale per lo studio se non per la comprensione completa e definitiva di questa entità morbosa. Poichè, per quanto accettata ufficialmente da poco dalla clinica tedesca, la sindrome descritta dal nostro Morgagni per il primo ed illustrata poi dall'Adams e dallo Stokes, costituisce certamente uno dei capitoli più oscuri della patologia del cuore, non solo quanto alle condizioni patogenetiche e ai dati dell' anatomia patologica, ma anche in rapporto alle manifestazioni locali del cuore stesso. I lavori dell'ultimo quinquennio, in ispecie tedeschi, hanno avuto il merito innegabile di riportare le questioni capitali, particolarmente relative alle manifestazioni da parte del cuore, nel campo della patologia e della fisiologia sperimentale. Come già prima in Italia il Cardarelli aveva clinicamente e sperimentalmente dimostrato in modo irrefutabile l'esistenza di forme di polso raro permanente (forse della maggior parte di esse) dipendenti da lesioni del vago al centro o lungo il suo decorso, così ora in Germania si è cercato di rischiarare, alla luce de' nuovi portati della fisiologia del cuore, l'essenza intima, sia delle forme d'indole neurogenica sia di quelle di natura miogenica della malattia dello Stokes-Adams. Le ricerche classiche del Gaskell e dell'Engelmann sulla fisiologia del cuore meritano, senza dubbio, di essere larga-

mente applicate alla patologia e alla clinica, dacchè forniscono la chiave per la comprensione di molti disturbi funzionali di questo viscere: è sperabile pertanto che quest'applicazione, fatta con criteri razionali ed in giusta misura, contribuisca a dissipare quella deplorevole confusione che ancora oggi esiste tra le varie forme di aritmia del cuore forme che, evidentemente devono riunirsi e classificarsi in pochi gruppi elementari.

*
* *

Sotto il nome di *malattia di Adam-Stokes* — di *bradicardia essenziale* — di *polso raro permanente* — s'intende una sindrome clinica caratterizzata da una notevole rarità del polso la quale s'accompagna a disturbi nervosi di varia natura (accessi sincopali, convulsioni epilettoidi, dispnea, ecc.) (1). Lasciamo da parte i fenomeni del sistema nervoso ed occupiamoci qui esclusivamente di quelli offerti dal centro circolatorio.

La denominazione di bradicardia e la descrizione che della forma morbosa è data nella maggior parte dei trattati, inducono ad ammettere che alla rarità del polso corrisponda una collaterale rarità dei battiti cardiaci. Ma su questo primo punto già comincia la contradizione dei termini, perchè molti AA. ammettono che al polso raro non corrisponda una vera e propria bradicardia: tra le sistole ventricolari efficaci se n'avrebbero altre inefficaci, vere contrazioni frustranee del cuore, le quali non sarebbero capaci di determinare un battito delle arterie. Lasciamo la possibilità di spiegare il fatto coi fenomeni della cosidetta emisistolia, i quali hanno ricevuto, specialmente per opera del Bozzolo, una spiegazione ben diversa da quella indicata dal nome imposto a quei fenomeni dal Leyden. Invece la possibilità dell'esistenza di sistoli larvate del cuore è stata resa assai verosimile dalle osservazioni di un numero di toni cardiaci maggiori, per frequenza, delle pulsazioni delle arterie ed intercalati fra i battiti del polso.

L'esistenza di questo « rhytme couplé du cœur », descritto già dallo Stokes ed introdotto con tal nome in clinica dall'Huchard, ha trovato fautori ardenti (Tripier); però esso è stato da altri non meno caldamente contestato (Malassez, Tillaux).

Altri fatti portano tuttavia a credere che nella malattia dell'Adams-Stokes si abbia a che fare con un polso raro accompagnato da apparente bradicardia. Non è infrequente il caso che fra i battiti del polso si possano

---

(1) Chi avesse vaghezza di conoscere appieno la storia dell'argomento e la sua completa illustrazione potrà ritrovarle nei lavori di HUCHARD, HOFFMANN, HIS jun., JAQUET, LUCE, ecc.

osservare nei vasi venosi del collo pulsazioni che press'a poco corrispondono per frequenza a quella normale. Secondo alcuni sarebbero ugualmente le contrazioni frustranee del cuore, le quali si rivelerebbero con la presenza del polso venoso al collo, ma altri è più proclive ad ammettere, come vedremo fra breve, che si tratti di una dissociazione del ritmo auricolare e ventricolare.

In questo caso non ci troveremmo più dinanzi ad una *falsa bradicardia* ma ad una forma di *bradicardia parziale,* consistente nella maggior rarità delle pulsazioni di una parte circoscritta del cuore.

Ciò mostri a quale concezione erronea delle manifestazioni cardiache nella forma dell'Adams-Stokes potrebbe portare il considerare come sinonimi i termini di *polso raro* e di *bradicardia*, quando si voglia intendere questa seconda espressione nel suo senso rigoroso.

Un caso di malattia dell'Adams-Stokes che noi abbiamo avuto l'opportunità di studiare, ci ha fornito un materiale molto istruttivo a questo proposito: su esso ci intratterremo sopra brevemente dopo aver esposta la storia clinica del paziente.

S... A..., di 38 anni, contadino da Maiolati, dimorante in Albano da circa 20 anni.

Il padre è morto all'età di 75 anni circa; l'infermo non l'ha saputo mai sofferente nè sa precisamente di che malattia morisse: dai vaghi ricordi pare sia stata breve.

La madre è morta all'età di 80 anni: era una donna vegeta e sana e si è spenta in 20 giorni, di malattia acuta, che l'infermo non sa indicare con esattezza.

Ha due fratelli ed una sorella viventi, in buona salute.

Null'altro si riesce a stabilire dal lato ereditario.

Ha moglie dall'età di 26 anni; la moglie è stata sempre bene ed ha avuto quattro figli ed un aborto; l'aborto è accaduto al 4° o 5° parto; in seguito all'aborto stette male per parecchio tempo, ebbe febbre e la malattia durò, in tutto, circa un mese. I figli viventi stanno bene e non hanno mai sofferto malattie o disturbi degni di nota.

Lo S... è stato forte bevitore di vino: ne ha bevuto in media 2 litri al giorno, spesse volte molto di più, sino a 4-5 litri, ubbriacandosi frequentemente. È stato discreto fumatore; opulento mangiatore, ha commesso continui abusi dietetici, cibandosi in una sola volta per fino di kg. 1,300 di maccheroni. Nega di aver sofferto malattie veneree. Da un'accurata indagine anamnestica non si ricava alcunchè che accenni di aver lui contratto sifilide.

Spesso ha fatto sforzi muscolari eccessivi; in genere ha lavorato sempre molto.

Da bambino ha goduto buona salute, almeno per quanto ricordi. All'età di 11-12 anni cadde da un albero, dall'altezza di circa 10 metri, e pare sia caduto sul fianco sinistro fratturandosi il radio. Sul momento restò tramortito, ma non ricorda per quanto tempo: emise sangue dalla bocca. Non serba memoria di altri particolari: solo dice che dopo non molto tempo dalla caduta tornò al lavoro e si sentiva bene come prima.

All'età di 14 anni lavorando nella campagna romana si ammalò di febbre continua, durata circa un mese e che diede emaciamento notevole: ricorse all'ospedale e vi rimase 32 giorni. La malattia durò in tutto 46 giorni e fu seguita da una lunga convalescenza di circa 2 mesi, durante i quali lo S... non potè affatto lavorare.

In seguito il nostro infermo pare sia stato sempre bene: solo di tanto in tanto

ha sofferto di cefalee e di dolori nelle regioni renali i quali non l'hanno mai preoccupato e che curava con libazioni copiose di vino.

Di carattere è stato sempre un po' impulsivo: spesso anche per futili motivi si eccitava ed aveva accessi d'ira, i quali però duravano poco e bastavano pochi minuti per farlo rientrare in sè stesso.

Una volta trovandosi in istato di ubbriachezza ferì con tre coltellate un compagno col quale era venuto a litigio.

I disturbi dell'attuale stato morboso datano dal 15 ottobre dello scorso anno 1902. L'infermo verso le ore 9 del mattino, mentre faceva gran forza nel tirare un carretto, tutto ad un tratto si sentì mancare e cadde improvvisamente e pesantemente per terra, tra le ruote del carro: la coscienza era del tutto abolita, tanto che la contusione prodottagli da una ruota sul polpaccio di destra non fu affatto avvertita.

In questo stato di abbandono e d'incoscienza fu raccolto e trasportato in una casa vicina, ove rinvenne dopo circa 20 minuti.

All'accesso non precedettero disturbi o sensazioni speciali: durante il tempo in cui rimase incosciente, non pare abbia avuto scosse convulsive, non fece bava dalla bocca, nè si morse la lingua: tornato in sè riconobbe gli astanti e qualche minuto dopo potè camminare, montare sul carretto e così rincasare. A casa fu obbligato a porsi in letto per la contusione alla gamba destra, non per altri disturbi; e dopo 4-5 giorni di riposo riprese il lavoro e si sentì bene: peraltro di tanto in tanto cominciò ad avvertire delle assenze fugacissime uguali a quelle delle quali l'infermo si lamenta al suo ingresso all'ospedale.

Il 13 dicembre, stando in campagna, il nostro paziente fece una corsa di circa mezzo chilometro per raggiungere un mulo che fuggiva, ma al termine della corsa fu colto all'epigastrio da un dolore gravativo intenso che gli diede affanno di respiro e lo costrinse a gittarsi in terra.

Questo dolore durò circa un'ora, poi si calmò; e così l'infermo potè, a ridosso del mulo, tornare a casa, ove si pose in letto. Intanto per tutta la notte la dispnea continuò intensa, ma s'andò mitigando nel giorno seguente. Gli rimase specie nel cammino, un senso di peso all'epigastrio ora più, ora meno avvertito. Impressionato da tali disturbi, l'infermo ricorse all'ospedale di S. Spirito il giorno 26 dicembre e fu accolto nel reparto da me diretto, donde fu trasferito il 7 febbraio 1903 in clinica medica.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione scheletrica normale e ben conformata; non si mostrano irregolarità sull'osso frontale, al palatoduro, sullo sterno e sulle tibie; sistema muscolare sviluppato e valido; pannicolo adiposo piuttosto abbondante. Il colorito della cute è roseo, un po' cianotico al volto, alle labbra e ai padiglioni delle orecchie. Nella regione cervicale posteriore destra si palpano scarsi gangli, piccoli, duri, mobili, indolenti. Qualche ganglio si palpa nella regione inguinale di ambo i lati, non altri in altre regioni.

Il cranio è brachicefalo con leggiero grado di plagiocefalia. I capelli sono radi al vertice, mancanti alle tempie, e le zone di alopecia dalle tempie rimontano, d'ambo i lati, sin verso la metà delle regioni parietali.

L'apparato nerveo-muscolare dell'occhio è normale; le pupille sono uguali, contratte, ben reagenti alla luce, all'accomodazione e al dolore. Normali sono i muscoli innervati dal facciale superiore ed inferiore. La lingua è bene protrusa e ben mossa in ogni direzione: essa è larga, appiattita, umida, un poco tremula, non patinata. I denti sono mal formati, disuguali, qualcuno mancante. Normale è la mucosa boccale, del palato duro e del palato molle. L'ugola non è deviata. Normali sono le tonsille ed il fondo del faringe. La masticazione e la deglutizione si compiono egregiamente. Riflesso faringeo vivace.

Il collo è di forma tozza e simmetrico nelle due metà. Non esistono, o appena accennate sono le fosse sopraclavicolari e la fossetta giugulare. Le vene giugulari esterne sono appena visibili, laddove molto evidente è la pulsazione carotidea. Ad ogni impulso sistolico del cuore si nota come un'espansione *in toto* di tutto il collo, sì da rassomigliare questo ad un torace di bambino che respiri. Ciò è maggiormente rilevabile in corrispondenza delle regioni carotidee, e tra l'una e l'altra sistole del

cuore ai lati del collo si notano delle espansioni simili alle precedenti, ma più lievi e più nettamente laterali, talora uniche, tra una pulsazione carotidea e l'altra, quasi costantemente duplici. Alla palpazione del collo si percepisce in corrispondenza dei vasi arteriosi un itto valido che corrisponde alla diastole arteriosa, il cui polso è ampio, raro, tardo. Il laringe non è pulsante, nè spontaneamente, nè ricorrendo alle manovre dell'Olliver. All'ascoltazione dei vasi del collo si ode, tanto a destra che a sinistra nella fossa sopraclavicolare il doppio tono coincidente coi toni del cuore: i due toni sono sordi, un po' lontani all'orecchio, ravvicinati tra di loro; e ad ogni doppio tono corrisponde una pausa lunga, che ha riscontro con la grande pausa del cuore. Di più, ascoltando nella fossa sopraclavicolare di sinistra, al doppio tono spesso sussegue un altro tono più breve, più profondo, indistinto e poco netto, il quale sembra di origine cardiaca e non vasale.

Il torace è ampio, profondo ed espanso. Il tipo della respirazione è prevalentemente addominale, e la frequenza degli atti respiratori è di 24 al minuto, al momento dell'osservazione, coincidente col numero dei polsi alla radiale.

Alla palpazione non si rileva alcun fenomeno morboso: così pure normale è la qualità del suono su tutto l'ambito polmonale, che è compreso nei limiti fisiologici.

Il mormorio vescicolare si ode posteriormente in lieve grado indebolito sulla metà destra del torace, laddove a sinistra è meglio distinto, ed in basso da questo lato si ode un crepitìo secco non intenso, nè numeroso.

Cuore. — All'ispezione la regione precordiale si mostra alquanto prominente. L'itto della punta è visibile al 6° spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore; esso è sollevante, poco diffuso, e coincide con un modico avvallamento nel 5° spazio intercostale, e con una scossa non molto pronunciata e come ondulante di tutta la regione precordiale. Esaminando a lungo ed a luce tangente tale regione si ha l'impressione come di un impulso, che, iniziandosi dalla punta, vada con moto ondulante digradando verso la base ed il moto si spenga qualche tempo dopo che si è osservato l'itto della punta stessa.

L'avvallamento nel 5° spazio è sistolico, coincidente con l'itto sollevante della punta, si estende dalla linea mammillare, a tre dita all'infuori di questa ed è susseguito da pulsazione, la quale rientra nel già descritto impulso ondulante del cuore.

Alla palpazione l'itto della punta si percepisce nel 6° spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore: esso è ritmico, sistolico, sollevante, abbastanza valido e mal circoscrivibile con un solo polpastrello; tale itto forte è seguito spesso immediatamente da un itto debole. Anche sul centro del cuore sembra percepirsi un doppio itto.

Alla percussione l'area di ottusità relativa si delimita come segue: sulla marginale sinistra dello sterno al margine superiore della 3ª cartilagine costale; sulla parasternale sotto la 3ª costola; sull'emiclaveare al margine inferiore della 3ª costola; sulla mammillare al 3° spazio; il limite estremo ed esterno di ottusità è al margine superiore della 7ª costola sulla linea ascellare anteriore. A destra il cuore trasborda per un dito trasverso.

Percuotendo al disopra del manubrio dello sterno si ricava un'area di suono ottuso retrosternale e debordante a sinistra del margine sternale di un buon dito trasverso, zona che si continua con quella del cuore e che all'altezza del 2° spazio intercostale è larga trasversalmente cm. 5 1/2.

All'ascoltazione sulla punta si ode un primo tono molto grave e sordo, accompagnato, e immediatamente susseguito, da un rumore di soffio piuttosto rude come di reflusso, che cessa prima del secondo tono, il quale è piuttosto netto e vibrato. Sul *centrum cordis* si trasmette il rumore sistolico della punta, ed il secondo tono si ode ancora più netto e più vicino all'orecchio. Sulla sede dell'ascoltazione della polmonare il secondo tono è rinforzato, e talvolta sdoppiato; sull'aorta i toni sono un poco sordi. Sulla sede della tricuspide si ode in primo tempo un rumore sistolico trasmesso dalla punta.

Quanto alle arterie periferiche, oltre alle pulsazioni carotidee già descritte, e ad un impulso aortico nettamente palpabile al giugulo, si notano delle distinte pulsazioni in corrispondenza delle temporali. I polsi della radiale sono sincroni,

uguali da ambo i lati; ritardano sull'itto della punta ed anche sull'itto dei vasi carotidei di un tempuscolo apprezzabile. Il polso è ritmico, di frequenza 24 (al momento dell'esame) pieno, teso, tardo e duro. La pressione arteriosa, misurata col Riva-Rocci, dà mm. 180. Scorrendo colle dita sul decorso di essa arteria non si avverte andamento serpiginoso: nè rilievi noduliformi.

Addome. — All'ispezione si presenta di forma regolare, leggermente arrotondato, colla regione dei fianchi ricolma.

La palpazione leggiera non rileva alcunchè di anormale, ma solo un senso di maggiore resistenza a destra della linea mediana, proprio al disotto dell'ipocondrio. Qui corrisponde un dolore piuttosto vivo alla pressione, mentre altrove l'addome è indolente. Infossando le dita al disotto dell'arcata ipocondriaca, a sinistra non si riesce a percepire il polo inferiore della milza. Quanto al fegato si palpa ingrandito, deborbante dall'arcata di circa tre dita sulla mammillare, aumentato di consistenza, liscio, dolente alla pressione.

La percussione non discopre, in tutto l'ambito addominale, zone abnormi di ottusità o di timpanismo.

I limiti dell'ottusità relativa del fegato si ritrovano, come pure quelli dell'ottusità assoluta, presso a poco nella sede fisiologica. Il confine inferiore sulla mammillare si trova due dita trasverse al di sotto dell'arcata, e sulla linea mediana un dito trasverso al disotto della metà della linea xifo-ombelicale.

La milza è nei confini normali.

All'ispezione, alla palpazione ed alla percussione dello stomaco non si rileva alcunchè di patologico.

All'esame degli organi genitali non si notano cicatrici, nè pigmentazioni di sorta, nè induramenti al ghiande ed al prepuzio. Nulla a carico del didimo e dell'epididimo; la sensibilità specifica testicolare è ben conservata d'ambo i lati.

L'indagine del sistema nervoso praticata sul tronco e sugli arti non discopre alcuna alterazione.

Le orine emesse presso a poco in quantità normale nei primi giorni di degenza dell'infermo, mostrano all'esame chimico assenza di ogni elemento patologico.

Riassunto del Diario. — Dal 26 dicembre 1902 al 10 giugno 1903 il polso è stato persistentemente raro, oscillando tra un minimo di 18 ed un massimo di 33 pulsazioni di minuto: per lo più si è mantenuto attorno alle 22-24 pulsazioni.

L'infermo ha presentato ripetutamente nei cinque mesi di osservazione ora semplici assenze, ora veri attacchi sincopali.

Le assenze possono così descriversi: una sensazione vaga di peso e di dolore all'epigastrio, che risalendo al di dietro dello sterno, per il collo raggiungeva la cavità cranica, ove dava la sensazione di uno scoppio improvviso e marcato: a ciò si accompagnava uno stato di abolita coscienza; ma il tutto durava appena pochi secondi, talchè obbiettivamente, a chi stesse di proposito ad osservare l'infermo, non gli riusciva a cogliere che uno stato vago di smarrimento ed un affanno modico di respiro.

Dei ripetuti attacchi sincopali, che nella fenomenologia sono stati uguali fra loro, riporto per tutti dal diario la descrizione di uno di essi, osservato il mattino del 21 gennaio.

« L'infermo, dopo una notte passata tranquilla, stamani, mentre, semiseduto sul letto, defecava, è stato d'improvviso còlto da vertigine e da sincope. Non ha emesso grido, non ha invocato aiuto. A chi immediatamente l'ha soccorso è sembrato esser morto: il respiro abolito, i polsi scomparsi, il cuore immoto, rilasciato ogni muscolo. Le pupille erano dilatate, la cornea insensibile al tocco, il volto divenuto bluastro oscuro. In tale stato il malato è rimasto circa tre minuti. Poi sono ricomparsi i polsi, i moti del cuore e del respiro, tutti affrettati e senza ritmo; i polsi con diastoli, alcune valide, altre minime ed altre mancanti alle corrispondenti sistoli del cuore; questo con sistoli disuguali e senza tempo; il respiro superficiale ed affannoso.

Poco dopo le pupille permanevano dilatate, la cornea quasi morta agli stimoli, l'abbandono delle membra ancora completo, la coscienza quasi abolita.

Poi quest'ultima è riapparsa velata; all'infermo sembrava e non sembrava di riconoscere le persone, e si affidava più all'udito che alla vista. Indi a poco a poco le funzioni del moto e del senso si sono reintegrate, ma torpide, e ad un'ora di distanza dall'attacco il malato si può muovere appena, e persiste uno stato di sopore e insieme di eccitamento. Questo stato lo fa gemere, lo fa lamentare, talvolta gridare, e il grido è monotono e lamentoso e sembra un impulso verbale, tanto ripete sempre le stesse parole « ah ma'!.., ah ma'!.., ah ma'!.. ».

Il mattino del 5 marzo essendo a 22 i battiti del polso s'inietta sotto cute mezzo mmgr. di solfato di atropina: nessuna modificazione si ha nel numero delle pulsazioni nè della pressione arteriosa misurata col Riva-Rocci. Il 6 marzo se ne inietta 1 mmgr. con ugual risultato negativo del giorno precedente.

Il 18 aprile s'iniettano 2 mmgr. di solfato di atropina ed il polso misurato di 5 in 5 minuti va 26 a 28—30. L'infermo prova bruciore e sensazione di stringimento alla gola; v'ha anoressia e midriasi.

Il 10 maggio, sebbene ripetutamente sconsigliato, il paziente domanda di assentarsi dalla Clinica colla promessa di farvi presto ritorno. Rimane lontano 5 giorni che furon dedicati in gran parte a copiose libazioni di vino ed a ripetuti sacrifici a Venere che riferisce in numero di 6 nelle prime 24 ore di assenza dalla Clinica.

Il 14 maggio l'infermo torna per essere di nuovo accolto ed è dispnoico, intensamente cianotico e si lagna di senso di soffocazione. Il polso è a 23; gli atti respiratori in numero di 30. Frequenti maggiormente sono le agenie o gli attacchi sincopali.

In seguito il malato accusa insonnia, anoressia, senso di smania, affanno, dolore cupo e senso di peso all'epigastrio, nausea. Le urine si fanno scarse e compaiono edemi agli arti inferiori. Presenta il quadro del cardiaco in istato di scompenso.

Nei giorni seguenti si accentuano i fenomeni dell'insufficienza del miocardio.

In calce alla storia clinica riporto qui i vari tracciati ottenuti colla ricerca grafica ed il reperto dell'osservazione radioscopica per la grande importanza loro e perchè sui risultati di queste speciali indagini è particolarmente fondato il presente studio.

Il *tracciato del polso*, preso con lo sfigmografo del Dudgeon (vedi fig. 1), mostra l'esistenza di un polso pieno, ritmico, regolare, raro, caratteri tutti già riconosciuti come proprii del polso nelle forme simili alla nostra.

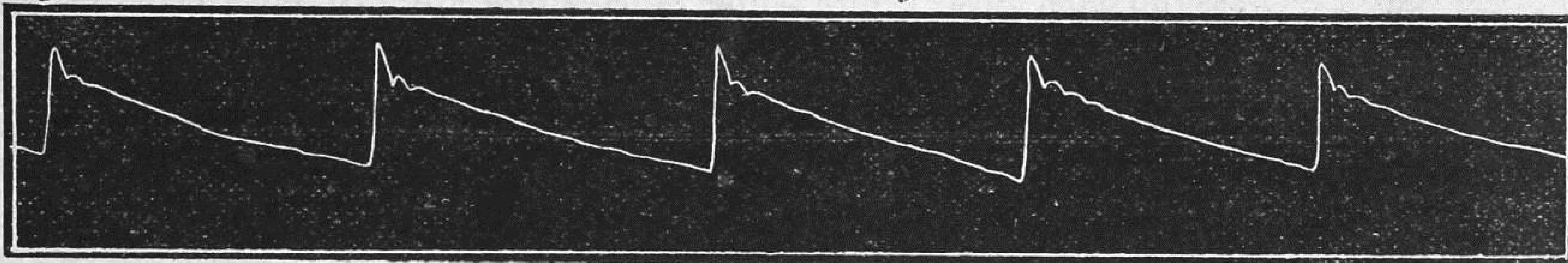


Fig. 1.

Non potendosi col nostro sfigmografo registrare il tempo, riportiamo sovra tutto per mostrare i rapporti della rarità, come termine di confronto il polso di un individuo normale giovane, preso collo stesso apparecchio (fig. 2).

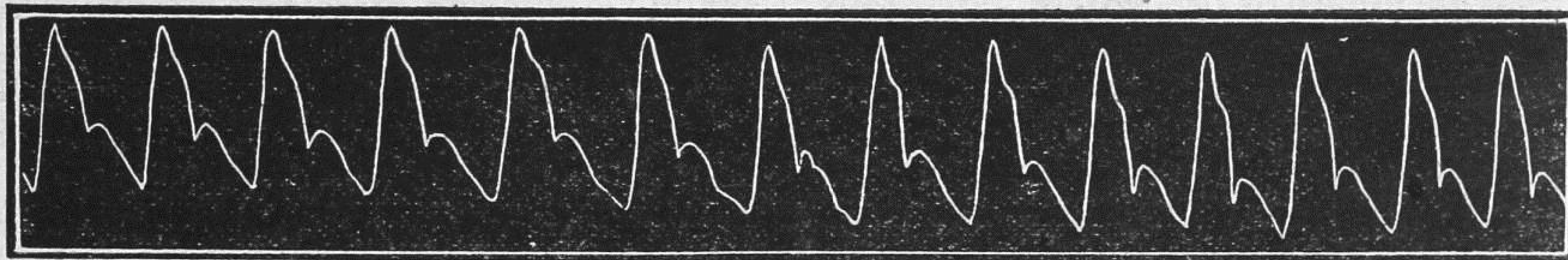


Fig. 2.

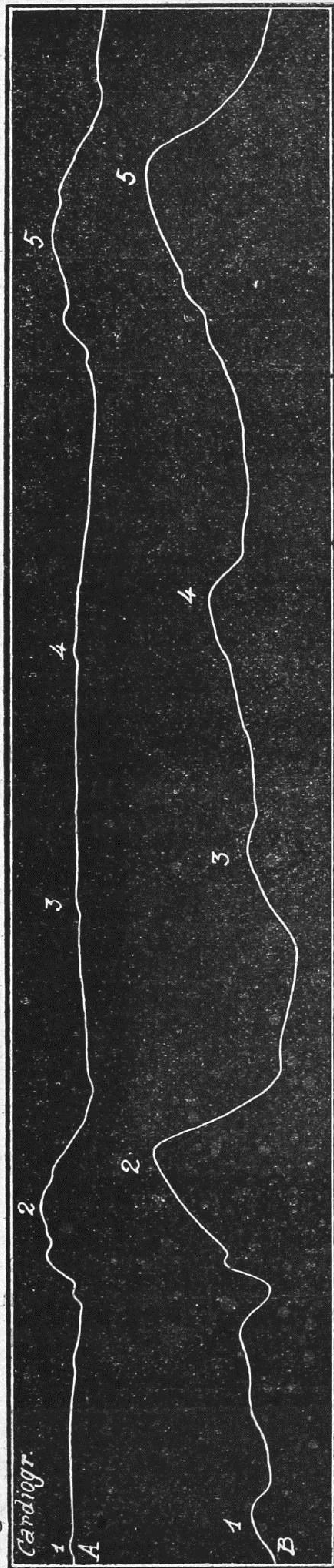


Fig. 3.

Nel nostro infermo fu anche preso il *tracciato dell'urto della punta* rilevato col cardiografo del Marey messo in rapporto con un tamburo del Marey, la leva del quale scriveva su di un cilindro affumicato di un apparecchio del Baltzar.

Il tracciato mostra il seguente particolare (vedi fig. 3, *A*; fig. 4, *B*). Le oscillazioni secondarie corrispondenti alla chiusura delle valvole aortiche e polmonari sono talora così accentuate da far pensare ad un bigeminismo cardiaco se il tracciato del polso non istruisse del contrario.

L'insieme dei fenomeni così interessanti che si osservano al collo rendeva necessaria, per la loro giusta interpretazione, la registrazione a mezzo del metodo grafico. Questa fu fatta appoggiando sul fascio nervoso-vascolare sia la punta del cardiografo del Marey, sia la punta di uno dei timpani a molla che costituiscono il pneumografo del Marey. Le modificazioni nella pressione dell'aria dei due apparecchi erano registrate al solito con un tamburo del Marey. Si scrisse contemporaneamente sempre l'urto della punta del cuore.

Il tracciato n. 4, a pagina seguente, mostra le curve contemporanee delle pulsazioni al collo (*A*) e dell'urto della punta (*B*) con una piccola velocità del cilindro registratore.

È evidentissima la presenza, sul fascio vascolare, di due pulsazioni, raramente di tre, intercalate fra le sistoli cardiache, pulsazioni che non figurano quasi affatto sul tracciato del cuore. Altrettanto evidente è il fenomeno nella curva, presa a velocità maggiore (fig. 3), nella quale il tracciato cardiografico (*A*) è alquanto ridotto di estensione, mentre la linea della pulsazione dei vasi al collo (*B*) è ben manifesta. Qui il

contrasto fra intensità delle due pulsazioni al collo intercalate fra le sistoli cardiache ed il minimo accenno che di esse si trova nel cardiogramma apparisce evidentissimo.

Osservazione radioscopica. — Il nostro paziente venne ripetutamente sottoposto alla osservazione radioscopica nell'Istituto kinesiterapico di Roma, diretto dal collega prof. Colombo. Fu adoperato il « tubo universale di Müller » con apparecchio per la regolarizzazione del grado di durezza ne' due sensi e a raffreddamento d'acqua, secondo il sistema del dottor Walter.

L'interruttore era a sistema Wenchelt-elettrolitico modificazione Simon, della Casa Radiguet e Massiot, di Parigi.

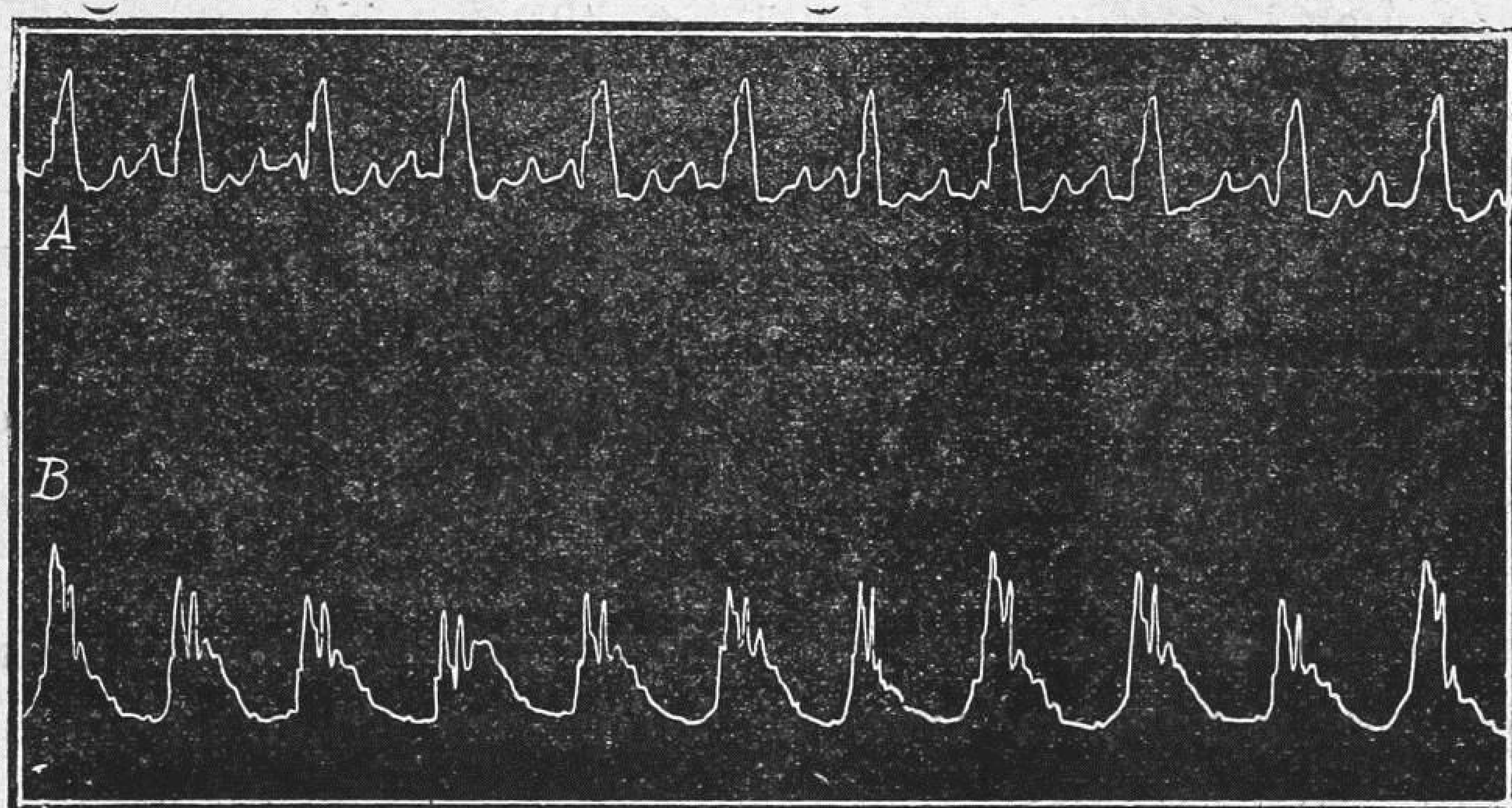


Fig. 4.

Il tubo stava a pochi centimetri di distanza dal torace dell'infermo, il cui petto era rivolto verso l'osservatore; questi, chiuso in un camerino completamente oscuro, limitato da una parete di tela, vi teneva applicato un ampio schermo fluoroscopico. La radioscopia poteva durare indefinitamente, anche per qualche ora, mercè il raffreddamento ad acqua.

Raggiunto il grado conveniente delle radiazioni, si poteva vedere in modo ben distinto, al lato sinistro della colonna vertebrale, il cuore, evidentemente ingrandito muoversi e si potevano seguire con abbastanza facilità i suoi movimenti. Un assistente indicava con la voce il momento in cui si avvertiva il battito del polso. Ad ogni movimento della radiale si vedeva la parte laterale sinistra dell'ombra rappresentante il cuore, diminuire rapidamente di volume, mentre era agitata da un'onda che la percorreva su tutta la sua lunghezza; fra due di questi movimenti, evidentemente dovuti alla sistole ventricolare, e fra le due pulsazioni della radiale si notavano alla parte superiore e laterale sinistra dell'ombra cardiaca, nel punto corrispondente alla parte superiore dell'atrio sinistro,

due oscillazioni ben chiare, in accordo con le quali il volume del ventricolo evidentemente aumentava di un poco. Questo fatto lo potei verificare più volte in differenti sedute, e ritenni che stesse a rappresentare una doppia contrazione atriale, intercalata tra due sistoli ventricolari.

* * *

I risultati della lunga osservazione clinica sul nostro malato e i reperti dell'esame obbiettivo depongono in modo indubbio per l'esistenza della sindrome di Adams-Stokes. Si è difatti in presenza di un soggetto che, mostrando una costante e notevole bradicardia, era di quando in quando colpito ora da attacchi sincopali solenni, ora da semplici e fugaci assenze. Ma stabilita l'esistenza di questo insieme di fenomeni clinici, occorre ancora, per l'esatta comprensione del caso, formarsi un concetto più preciso dello stato morboso dell'infermo su cui tale sindrome si svolge.

Certamente non abbiamo a che fare con un soggetto colpito da nefrite o da una volgare malattia dell'encefalo o del tratto cervicale del midollo spinale.

Nè risulta dall'esame obbiettivo che i nervi vaghi nel loro tragitto lungo il collo o il torace siano in qualche modo investiti da processo morboso.

Neppure lecito sarebbe il sospetto che il quadro sintomatico in discorso possa esser destato in via riflessa. La nostra attenzione è quindi, per esclusione di altri processi morbosi, chiamata direttamente sull'apparecchio cardio-vascolare, ove potrebbe risiedere la causa di tanto danno e di manifestazioni cliniche così notevoli.

Il cuore ci si presenta ingrandito ed ipertrofico in tutte le sue sezioni. Questa lesione non è certamente riferibile ad un comune vizio valvolare, e non ostante il rumore in primo tempo alla punta del cuore, ci sembrerebbe opera vana trattenerci a dimostrare ulteriormente una tale asserzione con validi argomenti e con i dati di fatto in nostro possesso.

Ma quale genesi può avere una così profonda modificazione del centro circolatorio?

La causa più ovvia, date le abitudini dell'infermo, solenne alcoolista, sarebbe da riporre in un'arteriosclerosi diffusa, che per di più avesse notevolmente compromesso il miocardio.

Ma ad ammettere un tale concetto diagnostico, che primo si presenta alla mente e che noi da principio accarezzammo non siamo pienamente autorizzati dai risultati dell'indagine clinica: se alcuni sintomi son presenti, troppi altri ne difettano per star paghi di una tale diagnosi. Senza conceder troppo peso all'età ancor giovane del soggetto (38 anni), l'assenza di ogni precedente ereditario, la mancanza di altri dati obbiettivi a

carico dei vasi periferici, il non trovare rinforzato ed a carattere squillante il secondo tono sull'aorta, il non percepire altri sintomi caratteristici all'ascoltazione del cuore, ecc., nonchè l'evoluzione clinica della forma morbosa son fatti tutti che ci obbligano ad esser cauti nell'ammettere un'arteriosclerosi nè diffusa, nè distrettuale, cioè limitata o più esplicata in qualche organo (cuore, bulbo?).

D'altra parte noi potremmo ritenere l'ipertrofia del miocardio e la dilatazione delle cavità cardiache come fatti consecutivi alla bradicardia. Essendo questa costante e di grado notevole è facile comprendere per ragione fisio-patologica come a causa del soverchio riempimento delle cavità ventricolari queste si dovessero dilatare ed ipertrofizzarsi nelle pareti.

Non essendoci adunque consentito di ammettere un processo arteriosclerotico diffuso o distrettuale e potendo d'altronde spiegarci l'ipertrofia e la dilatazione del cuore come effetto e non come causa della bradicardia e pel fenomeno da noi rilevato (1) della regolazione cardiaco-respiratoria che fummo condotti a ritenere d'origine bulbare per tali motivi amiamo meglio tenerci in un dovuto riserbo circa lo stato morboso genetico nel caso nostro della sindrome di Adams-Stokes.

*
* *

Fra i vari sintomi degni di menzione quello che presenta un maggiore interesse e del quale vogliamo in questa memoria particolarmente occuparci (poichè l'altro, non meno importante, della coincidenza delle singole contrazioni ventricolari con i moti respiratorii fu già da noi illustrato in una pubblicazione precedente) è l'esistenza al collo, sul fascio nerveovascolare, di pulsazioni intercalate fra le sistoli cardiache.

Il fatto dell'esistenza nelle vene del collo di pulsazioni indipendenti dalla contrazione dei ventricoli è già noto in clinica; in generale è sul decorso della giugulare esterna che si sono notate tali pulsazioni. Come vedremo più tardi nel nostro caso esse erano localizzate sulle giugulari interne. Un tal fenomeno deve naturalmente separarsi dall'altro dell'esistenza di due oscillazioni venose al collo e di due contrazioni ventricolari per lo più di differente energia per un solo battito del polso, sintoma che fu descritto come specifico dell'*emisistolia* e che è dovuto più verisimilmente all'esistenza di sistoli larvate.

Nella forma sotto cui si presentò a noi in questo paziente, lo stesso fatto era stato osservato già dallo Stokes: nel caso di questi, ogni terzo

(1) V. letteratura in fine del lavoro.

battito della vena corrispondeva all'incirca ad una sistole ventricolare. Secondo lo Stokes quelle pulsazioni venose rappresentavano contrazioni incomplete del cuore: egli aveva già notato il particolare rigonfiarsi del collo ad ogni pulsazione cardiaca, il quale poteva osservarsi anche nel nostro paziente.

Osservazioni simili, dopo quella dello Stokes, sono abbastanza rare. Citiamo quella del Gerhardt, la quale riguarda un individuo affetto da vizio cardiaco, che presentava quaranta polsi arteriosi e rumori pericardici più frequenti in corrispondenza dell'atrio destro, rumori i quali coincidevano con ondulazioni venose dello stesso ritmo.

Altri casi analoghi sono quelli di Galabin e di Chauveau. Il primo dimostrò, per mezzo di tracciati cardiografici, che nei casi di stenosi mitralica può aversi durante la diastole ventricolare una doppia sistole auricolare.

Il Samson ammise frattanto nel suo manuale delle malattie di cuore, che i rapporti delle pulsazioni auricolari e ventricolari possono essere siffattamente alterati da aversi due contrazioni dell'atrio per una del ventricolo.

Il caso dello Chauveau si riferisce ad un uomo di 56 anni, il cui tracciato cardiografico faceva rilevare delle piccole pulsazioni alternate con delle maggiori con una frequenza di 60 al 1'; il polso invece non mostrava che da 20 a 24 battute nello stesso spazio di tempo.

In rapporto con le piccole pulsazioni del cardiogramma e con le pause dell'arteria si avvertivano sul cuore uno o due toni intercalari molto sordi, ai quali corrispondeva una pulsazione molto spiccata al collo. Si avrebbero quindi avute delle sistoli auricolari durante la pausa del ventricolo.

Da questi casi vanno separati quelli del Lépine ed una prima osservazione del Grocco, nei quali la sistole auricolare era molto anticipata su quella ventricolare; questo spostamento della presistole fu rilevato nel caso del Lépine per un polso diastolico alla giugulare, e nel caso del Grocco per un piccolo sollevamento cardiaco che seguiva alla sistole ordinaria — coincidente con un fremito gattesco e con un rumore aspro — non era accompagnato da toni cardiaci ed aveva il suo massimo impulso uno spazio intercostale al disopra del primo impulso.

Appartengono invece alle osservazioni che ci interessano più da vicino, quella di B. Luzzatto ed il secondo caso del Grocco.

Il Luzzatto in una donna affetta da pleurite sinistra, pericardite e stenosi della mitrale, constatò la presenza di un soffio diastolico, che messo in rapporto con le particolarità del cardiogramma e della curva del polso, e specialmente per il fatto che esso coincideva con una pausa più lunga fra due polsi arteriosi e con la presenza di un impulso più

piccolo sul cardiogramma — fu riconosciuto come cagionato da una contrazione dell'atrio non seguita da quella del ventricolo.

Il secondo caso del Grocco, riferito dal Luzzatto, è molto istruttivo a questo proposito. « Si trattava di una ragazza affetta da *stenosi mitralica* « *complicata a tubercolosi polmonare*. La paziente si aggravò per una « forma molto anormale di pneumonite bilaterale ed insorsero sintomi « cerebrali sempre più gravi da rendere l'ammalata soporosa e quasi « preagonizzante. Nel periodo di somma gravità il polso si fece *raro*, e « relativamente ampio, essendone instabile il numero come oscillazioni « irregolari avevansi nella linea termica. Al cuore si poteva rilevare « nel periodo di una rivoluzione non solo l'abituale rumore *presistolico* « ed il rumore diastolico a mo' di striscia legata al tono secondo, ma « *uno e perfino due altri rumori diastolici intermedi*, i quali e per essere « ascoltati sul focolaio della mitrale e per avvertirsi isolati senza l'ombra « dei toni, e per il carattere acustico simile a quello dei soliti rumori di « stenosi mitrale dovevansi ascrivere allo stesso vizio. Nè si possono « questi rumori altrimenti spiegare che ammettendo una sistole auricolare « lare multipla per una sola sistole ventricolare ».

Un decennio più tardi questi fatti furono confermati e sottoposti ad una nuova analisi clinica e dottrinale dall'His jun. Nel caso che egli descrive si trattava di un operaio dell'età di 54 anni, affetto da bradicardia (in media 30 pulsazioni al minuto primo) accompagnata intercorrentemente da perdita di coscienza, convulsioni, disturbi respiratorii e rallentamento straordinario del polso. Il paziente presentava nelle vene del collo pulsazioni che per frequenza superavano di tre o quattro volte quelle del polso arterioso. Durante gli accessi il numero delle pulsazioni venose poteva essere anche 10 volte maggiore di quelle arteriose, e potevano persistere anche quando il polso alle carotidi non era più sensibile. Alla morte del paziente non fu potuta praticare la necroscopia.

Esclusa la possibilità di una forma di apparente emisistolia, l' His ammise che nel suo caso gli atrii ed i ventricoli battessero in modo ineguale: cioè che mentre i ventricoli si arrestavano, gli atrii seguitassero a pulsare secondo un ritmo invariabile, assai prossimo al normale. L'A. propose di designare queste forme di alloritmie nelle quali le contrazioni dei ventricoli rappresentano solo un'aliquota della frequenza atriale, col nome di « Herzblock » introdotto in fisiologia dal Gaskell.

Recentemente il Jaquet ha riportato un altro caso di malattia di Adams-Stokes, nel quale oltre al rallentamento della frequenza del polso (in media circa 30-33 battiti al minuto primo), agli accessi sincopali e alle convulsioni, si notava che le vene del collo pulsavano con un ritmo assai più frequente delle arterie (p. es. come 56 : 32). Il Jaquet ha registrato, come

già aveva fatto l' His, le pulsazioni delle vene del collo in rapporto col cardiogramma e col polso carotideo. Egli ha notato che nella curva dell'impulso cardiaco, nel tratto corrispondente alla pausa fra due contrazioni complete del ventricolo, si avevano piccole ma ben distinte elevazioni che coincidevano colle pulsazioni venose, ma che non si ritrovavano nel polso carotideo; queste pulsazioni venose precedono l' urto della punta.

Il Jaquet ammette che la maggior frequenza del battito venoso sul carotideo sia dovuta non già ad una forma di « Herzblock », ma a contrazioni frustranee del cuore, nelle quali non solo gli atrii, ma anche i ventricoli entrano in azione. Se si trattasse della sola contrazione atriale non se ne avrebbe, secondo l'A., un segno così distinto nel cardiogramma ed inoltre la pulsazione venosa non precederebbe l'elevazione sul tracciato, data dall'urto della punta. Alla necroscopia si notò notevole frammentazione della muscolatura del ventricolo sinistro.

Il caso nostro, per le osservazioni che ci è stato possibile di compiere, costituisce un documento non trascurabile in appoggio alla possibilità dell'esistenza di forme di « Herzblock » simili a quella studiata dall' His junior.

Noi avevamo infatti un urto della punta del cuore ed un battito del polso, frammezzo ai quali erano intercalate due pulsazioni ben sensibili e visibili lungo il fascio vascolare del collo.

Noi non possiamo assolutamente ammettere che le due pulsazioni minori al collo, quali son visibili nel tracciato *A* della figura 3 e nel tracciato *B* (3-4) della figura 4, siano trasmesse dalla carotide. Un'onda sanguigna capace di lasciare tali segni del suo passaggio nella carotide, doveva certamente arrivare sino alle radiali, nelle quali invece non vi è la minima traccia di pulsazioni minori intercalate tra le principali (vedi fig. 1),

Dobbiamo credere invece che quelle pulsazioni siano trasmesse dalle giugulari interne, probabilmente dilatate in modo notevole ed insufficienti e che rappresentino delle contrazioni auricolari alle quali non corrisponde la contrazione dei ventricoli.

Ma ammesso che le oscillazioni minori della curva grafica, corrispondenti alle pulsazioni visibili sul collo, stessero ad indicare l'esistenza di contrazioni frustranee del cuore, troviamo noi nel cardiogramma i segni di tali pulsazioni? Si osservi il tracciato n. 4, e mentre nei luoghi segnati coi numeri 3 e 4 del tracciato *B* (delle pulsazioni al collo) si notano due cospicue elevazioni, negli stessi punti del tracciato *A* (cardiogramma) non si ha che una minima traccia di quel movimento. Di guisa che non è applicabile al caso nostro l'argomento addotto dal Jaquet per il suo, cioè che le due pulsazioni al collo non potevano ritenersi come dovute alla

sola contrazione degli atrii perchè anche la punta del cuore partecipava a quel movimento.

Ma il miglior argomento in appoggio all'opinione che nel caso nostro non si trattasse di contrazioni frustranee da parte del cuore, ma di una vera e propria dissociazione del ritmo auricolare e ventricolare ci è dato dal reperto dell'osservazione radioscopica.

L'applicazione della radioscopia è stata fatta in due casi di bradicardia da A. Hoffmann. In un caso egli potè rilevare che fra le singole battute del polso esistevano contrazioni del cuore che non si rivelavano in alcun modo all'esterno. Nel secondo caso egli constatò nel cuore un bigeminismo che aveva registrato anche nel polso, ma non rilevò l'esistenza di contrazioni frustranee.

Nel caso nostro si poteva vedere, come risulta dal reperto radioscopico sopra riferito, che ad ogni rivoluzione completa del cuore seguivano, ad uguale intervallo, due oscillazioni della parte superiore e del lato sinistro dell'ombra cardiaca, mentre la maggior parte della stessa ombra, situata al disotto, aumentava di volume ad ognuna di quelle oscillazioni. Noi non sapremmo interpretare diversamente questo fatto che coll'ammettere che l'atrio sinistro seguitasse a pulsare durante la pausa del ventricolo.

* * *

Riassumendo: la presenza sul decorso della giugulare interna, di due pulsazioni che non hanno un equivalente nel cardiogramma e nel polso della radiale, il reperto dell'esame radioscopico del cuore, ci inducono ad ammettere nel caso nostro una forma di dissociazione del ritmo auricolo-ventricolare, simile a quella descritta dall'His sotto il nome di « Herzblock ». Nel caso nostro le orecchiette pulsavano con una frequenza presso che normale, mentre i ventricoli facevano, con una discreta regolarità, un numero due volte minore di contrazioni.

Può in questo caso parlarsi di *bradicardia* nel senso stretto della parola? Se non si vuol fare, il che sarebbe improprio, tale denominazione sinonimo di *polso raro*, noi dobbiamo riconoscere, per i casi nei quali le orecchiette battono con un ritmo presso che normale e manca, sotto una forma regolare, in modo intercorrente, la contrazione dei ventricoli, l'esistenza di forme di *bradicardia* parziale o ventricolare. Noi crediamo questa denominazione preferibile a quella di *dissociazione del ritmo auricolo-ventricolare*, che potrebbe far pensare all'esistenza di contrazioni del ventricolo indipendenti da quelle dell'atrio, preferibile alla denominazione di « Herzblock », che non ha il suo corrispondente nella lingua italiana.

La rarefazione dei battiti del ventricolo mentre gli atrii mantengono un ritmo quasi normale, è un fatto noto da molto tempo ai fisiologi e che si osserva con grande facilità ogniqualvolta le condizioni funzionali del cuore siano svantaggiose. Mi si riferisce che per osservarlo basta aprire il torace di un coniglio o di un cane, mettere allo scoperto il cuore e lasciar morire l'animale per asfissia: si possono rilevare allora le più belle forme di *bradicardia parziale o ventricolare*. La fisiopatologia possiede anche delle spiegazioni assai fondate di questo fenomeno.

Il merito della interpretazione più razionale dei disturbi funzionali del cuore spetta senza dubbio all'Engelmann, che in una serie ininterrotta di lavori ha saputo, oltre che dar ragione della origine miogenica del ritmo cardiaco, indicare la via per la spiegazione delle modificazioni patologiche di esso.

Le dottrine dell'Engelmann, volgarizzate più specialmente per i rapporti con la patologia dal Wenckebach, ci permettono di seguire più vie per renderci conto del fenomeno della *bradicardia* parziale da noi studiata.

Noi possiamo supporre che l'onda contrattile normale che si origina normalmente nelle vene cave in vicinanza del loro punto di sbocco negli atrii, e che è destinata a percorrere le varie sezioni del cuore, trovi un ostacolo a passare dall'atrio al ventricolo. É noto come a questo livello la trasmissione dell'onda contrattile si faccia per mezzo di speciali fasci muscolari i quali hanno proprietà alquanto diverse del resto dalla muscolatura del cuore (Blockfasern) e nei quali tale onda va incontro, anche in condizioni normali, ad un certo rallentamento.

È questo il caso dell'« Herzblock »; allora solo ogni 1, 2, 3 pulsazioni atriali l'onda contrattile è capace di giungere al ventricolo.

Queste Blockfasern sono forse rappresentate dai fascetti descritti da Stanley-Kent e da His junior.

Oppure possiamo supporre che dopo la sistole non si ristabilisca, se non con un certo ritardo, nel ventricolo la capacità 1) a rispondere allo stimolo che gli giunge dalle orecchiette, 2) o la capacità di trasmettere quegl'istessi impulsi lungo le fibre muscolari. È noto come durante una sistole il cuore divenga ineccitabile ed incapace a condurre gli stimoli, e l'Engelmann ha dimostrato come per raffreddamento o per azione di veleni o per effetto di stanchezza o per disturbi nutritivi una tale ineccitabilità od un tal difetto nella conduttibilità possano continuarsi anche qualche tempo dopo terminata la sistole.

Questi disturbi funzionali colpiscono molto più facilmente il ventricolo che l'orecchietta, in modo da farci comprendere come mentre questa può seguitare a pulsare col suo ritmo normale, il ventricolo risponda all'impulso motore che gli giunge da essa, solo ogni 2, 3 o più volte.

Questo è il meccanismo col quale può originarsi una forma di bradicardia parziale. Il difetto della conduttibilità delle « Blockfasern » o della muscolatura ventricolare o il difetto della contrattilità di quest' ultima possono esser dovute a lesioni tanto temporanee quanto permanenti del cuore: è così che condizioni anemiche, infiammatorie o degenerative del muscolo cardiaco possono dar luogo al fenomeno della bradicardia parziale, e non è difficile il collegare, almeno approssimativamente, quei disturbi con le lesioni anatomiche delle fibre muscolari.

Ma le stesse modificazioni che dànno luogo a quella forma di alloritmia, possono prodursi anche per influenze nervose che agiscano sul cuore per mezzo del vago. Il merito della dottrina dell'Engelmann è appunto questo: di aver saputo fare convergere sullo stesso punto tanto le lesioni puramente funzionali, quanto quelle anatomiche della fibra muscolare del cuore, quanto le lesioni nervose.

Le fibre del vago possiedono la facoltà di agire: 1° sulle proprietà ritmiche anatomiche del muscolo cardiaco (*azione cronotropa*); 2° sulla proprietà di condurre gli impulsi insita nelle fibre muscolari (*azione dromotropa*). Perchè il vago desse luogo ad una forma di bradicardia parziale, bisognerebbe che la sua influenza potesse esercitarsi di preferenza sui ventricoli anzichè sugli atrii.

Ora, benchè si ammetta da molti che una tale influenza esista in senso opposto, non mancano osservazioni di casi che ci incoraggiano alla ipotesi su accennata. Così, per esempio, l'Hunt e l'Harrington hanno veduto nel vitello che per eccitazione del pneumogastrico diminuiva in maggior grado la frequenza dei moti nei ventricoli che non negli atrii. Osservazioni simili ha fatto anche lo stesso Engelmann.

Non può quindi scartarsi l'opinione che, anche per una lesione del vago lungo il suo decorso od al centro, possa prodursi una forma di bradicardia parziale.

Nel nostro caso non possiamo deciderci indubbiamente per una forma miogenica o neurogenica, e più sopra abbiamo discusso e messo in evidenza gli argomenti che a tale riserbo diagnostico ci spingevano.

Ad ogni modo fosse la forma miogenica o la neurogenica in azione, ciò passa per ora in seconda linea: la letteratura sul morbo di Adams-Stokes possiede un numero così ristretto di casi studiati diligentemente nei riguardi clinici ed anatomo-patologici, che non vi è ancora un sufficiente fondamento per fare della casistica sui rapporti fra sintomi e lesioni anatomiche. È d'uopo intanto appagarsi di accertare e segnalare i nuovi fatti o di controllare quelli da poco messi in vista, lasciando ad un avvenire che ci auguriamo prossimo, di gittare una maggior luce patogenetica su di essi.

Roma, Giugno 1903.

***

PS. Durante la correzione delle bozze di stampa del presente lavoro l'infermo, sempre più aggravatosi con fenomeni d'insufficienza miocardiaca, venne a morire. Riporto il protocollo dell'interessante autopsia:

Costituzione scheletrica normale, masse muscolari e pannicolo adiposo bene sviluppati. Anasarca prevalente negli arti inferiori, leggera tinta subitterica diffusa; cute del collo, della faccia, della superficie posteriore del tronco, degli avambracci e della mano intensamente cianotica.

Piccole macchie puntiformi emorragiche con piccola crosta secca centrale nella porzione mediana dell'addome, e nella regione anteriore delle coscie e delle sure.

Cranio. — Calotta normale con profonde depressioni dovute a granulazioni del Pacchioni in corrispondenza delle bozze frontali e delle ossa parietali. Base del cranio normale.

Dura-madre normalmente tesa con numerose granulazioni del Pacchioni, arterie meningee alquanto ispessite. Seni venosi normali, edema subaracnoidale leggermente torbido e leggera suffusione emorragica in corrispondenza del lobo temporale e parietale di sinistra.

Cervello. — Peso kg. 1,640. Notevole ispessimento cronico dell'aracnoide; circonvoluzioni e solchi normali; cervelletto normale; arterie e nervi della base normali; ventricoli laterali e plessi coroidei normali; nuclei della base e tronco cerebrale normali.

Sul pavimento del IV ventricolo si vede qualche vasellino sanguigno dilatato e ripieno di sangue.

Nelle cavità dell'addome si riscontra una notevole quantità di liquido limpido, colorato intensamente in giallo arancione. Il pacchetto del tenue non è ricoperto dal grande omento, il quale è ripiegato in alto al disopra del colon trasverso e prende aderenze multiple, fibrose, antiche, valide con il peritoneo parietale e con il peritoneo che riveste lo stomaco. Per queste aderenze omentali, il colon trasverso si presenta spostato in alto, curvato ad S in modo da ricoprire la faccia anteriore dello stomaco. Il colon trasverso è notevolmente meteorico. Il fegato nella linea mediana deborda di circa tre dita trasverse dall'apofisi ensiforme, sulla parasternale due dita dall'arcata, sulla mammillare è ricoperto dall'arcata costale medesima.

All'apertura del torace l'aia cardiaca appare notevolmente aumentata e scoperta. La punta del cuore si trova in corrispondenza del 6° spazio intercostale, lungo l'ascellare anteriore. Aderenze pleuriche fibrose antiche, limitate e filamentose in corrispondenza della faccia anteriore del lobo superiore e medio del polmone destro.

Piccoli gangli iperemici nella regione laterale del collo; giugulari interne notevolmente dilatate; nervi frenici d'aspetto normale.

Scarsa quantità di liquido limpido intensamente colorato arancione nel cavo pericardico. Pericardio parietale liscio e iperemico con emorragie puntiformi in corrispondenza della punta del cuore. Numerose emorragie puntiformi sotto epi-

cardiche specialmente numerose in corrispondenza della faccia posteriore del medesimo.

Cuore di forma globosa enormemente aumentato di volume nella sua metà destra; peso kg. 1.140; in corrispondenza della faccia anteriore lungo il setto verso la medietà si nota una piccolissima cicatrice stellata (?) depressa, di circa millimetri tre di diametro massimo; altre due simili si trovano in corrispondenza dell'apice del ventricolo destro. Verso la medietà del cuore la faccia anteriore del ventricolo destro misura un'estensione di cm. 12, quella del ventricolo sinistro di cm. 4. Valvole aortiche sufficienti alla prova dell'acqua. Ventricolo sinistro dilatato ed ipertrofico, spessore della parete cm. 2, ipertrofia notevole delle trabecole e dei muscoli papillari; leggero ispessimento cronico dei tendini e dei veli della mitrale e dell'endocardio parietale. Valvole semilunari aortiche normali; presentano esse solo un leggero ispessimento in corrispondenza della loro inserzione. Aorta nel suo primo tratto è elastica, nè presenta traccie di arterio-sclerosi; immediatamente al disopra della inserzione delle semilunari misura cm. 6; orifici delle coronarie normali. Atrio ed orecchietta sinistra dilatati ed ipertrofici con ispessimento cronico dell'endocardio. Miocardio pallido, normale. Ventricolo destro enormemente dilatato e notevolmente ipertrofico: spessore millimetri cinque; nell'orificio della valvola auricolo-ventricolare sinistra entrano comodamente tre dita; ispessimento cronico dei veli della tricuspide; ipertrofia dei muscoli papillari e delle trabecole; arteria polmonale con le sue valvole, normale.

Enorme ipertrofia e dilatazione dell'atrio e dell'orecchietta dostra. In sezione, il ramo discendente della coronaria sinistra appare beante ed è notevolmente dilatato; le pareti del vaso sono ispessite, ma non si hanno alterazioni degenerative dell'intima.

Polmone sinistro. — Lobo superiore d'aspetto normale, leggermente enfisematoso; pochissimo antracotico; lobo inferiore atelettasico con ipostasi ed emorragie. Piccola glandola caseificata e calcificata in corrispondenza dell'ilo. Vasi polmonari d'aspetto normale. Mucosa dei bronchi, iperemica.

Polmone destro. — Pleurite cronica adesiva interlobare. Enfisema di tutto il polmone, leggera congestione ed edema polmonare; scarse emorragie sottopleuriche.

Fegato. — Di volume aumentato e di forma normale (diametro longitudinale centimetri 21, diametro trasverso lobo destro centimetri 20, lobo sinistro centimetri 11), superficie liscia, consistenza dura con ispessimento cronico della capsula del Glisson. Organi dell'ilo normali; cristifellea e vie biliari normali. Con la compressione esce dall'ampolla del Vater una bile intensamente colorata, filante, giallo-verdastra. Notevole inspessimento delle cave inferiori. La superficie di taglio del fegato lascia riconoscere l'aspetto di fegato noce-moscata.

Pancreas di consistenza aumentata e struttura normale.

Milza alquanto aumentata di volume (12×9), capsula ispessita; consistenza aumentata. In corrispondenza della faccia antero laterale di sinistra, notasi una depressione cicatriziale sulla quale la capsula è molto ispessita e si ha un'aderenza fibrosa antica col grande omento. La superficie di taglio liscia, polpa di colorito rosso oscura, follicoli Malpighiani piccoli ma distinti; ispessimento delle trabecole. Peso gr. 250.

Reni. — Reni aumentati di volume e di consistenza; la capsula si distacca con difficoltà e lascia una superficie finamente granulare, sostanza corticale aumentata

di spessore, glomeruli Malpighiani ingrossati ed evidentissimi. Sostanza midollare iperemica. Capsule surrenali normali.

Peso R. S. = gr. 225; peso R. D. = gr. 225.

Vescica debordante, ripiena d'urina torbida, intensamente colorata.

Testicoli d'aspetto normale; però i tubuli seminiferi non si lasciano sollevare come normalmente.

Stomaco alquanto dilatato con intensa iperemia e numerose emorragie sotto mucose, con erosioni emorragiche della mucosa. La mucosa appare ricoperta da catarro denso, presta accenno ad uno stato mammellonare; iperemia della mucosa del duodeno.

La lingua presenta piccole ulcerazioni multiple di natura traumatiche. Iperemia del faringe, base della lingua, del laringe e della trachea con emorragie puntiformi sottomucose.

L'aorta, salvo un leggero ispessimento reticolato dell'intima, appare normale ed elastica in tutto la sua estensione; le iliache primitive sono alquanto dilatate.

Diagnosi anatomica: Grave ditatazione e ipertrofia idiopatica di tutto il cuore, anasarca, idropi cavitarie, organi da stasi.

Nei dati macroscopici della necroscopia, noi non troviamo gli elementi sufficienti per fondare una diagnosi patogenetica nel caso nostro della sindrome di Adams-Stokes. Il fatto dell'esistenza di una grave dilatazione ed ipertrofia di tutte le cavità cardiache fu già da noi sottoposto a discussione e riconosciuto insufficiente da solo, o almeno dubbio, per illuminarci in proposito. Solo l'esame minuto del cuore, dei vaghi, del bulbo e d'altre parti, potrà dirci se nel nostro caso la sindrome di Adams-Stokes fosse di origine miogena o neurogena.

LETTERATURA.

BOZZOLO. Arch. p. le Scienze mediche. Vol. I. 1877.

CARDARELLI. *Malattie nervose e funzionali del cuore.* 2ª Ediz. Napoli. 1889.

CHAUVEAU. Rev. de Médecine, 1885, n. 3.

ENGELMANN. Pflüger's Arch. Bd. 62, p. 543. 1896, e 65, p. 109. 1897.

GASKELL. Journ. of. Physiol. 4, p. 69. 1883.

GROCCO. Rivista clinica e terap., 1886, n. 7.

HIS JUN. Deutsches Arch. f. Klin. med. Bd. 64. 316. 1899.

HOFFMANN. Zeitschr f. klin. Med. Bd. 41. 1900.

HUCHARD. Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte. 2 edit. Paris. 1899.

HUNT and HARRINGTON. Journ. of exper. med. II, p. 723.

JAQUET. Deutsches Arch. f. klin. Med. 72 Bd., p. 77. 1902.

LÉPINE. Rev. de Médecine, 1882, n. 3, p. 239.

LUZZATTI. Rivista gen. ital. di Clinica medica, 1889, p. 180.

LUZZATTO B. Rivista clinica, 1886, n. 10.

LUCE. Ibidem. 74 Bd., p. 370. 1902.

SAMSON. *Diseases of the heart.* London, 1881.

STANLEY-KENT. Journ. of Physiol. XIV.

STOKES. *Krankheiten d. Herzens und der Aorte.* Würzburg. 1855.

TRIPIER. Rev. de Med. 1883 e 1885.

WENCKEBACH. Zeitschr. f. klin. Med. 39. 302. 1900.

ZERI H. *Di un nuovo fenomeno, ecc.* Rif. Medica, 1903. N. 26.

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, segr. resp.
(48)

